



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94070** (13) **C2**  
(51) **МПК** (2011.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/4985** (2006.01)  
**A61P 35/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

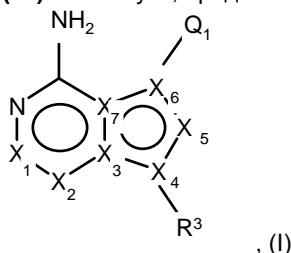
## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОНДЕНСОВАНІ БІЦИКЛІЧНІ ІНГІБІТОРИ mTOR

1

2

(21) a200808048  
(22) 15.11.2006  
(24) 11.04.2011  
(86) PCT/US2006/044461, 15.11.2006  
(31) 60/737,581  
(32) 17.11.2005  
(33) US  
(31) 60/854,247  
(32) 25.10.2006  
(33) US  
(46) 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.  
(72) ЧЕН СІН, CN/US, КОУТ ХІЗЕР, US, КРЮ ЕНД-РЮ-ФІЛІП, GB/US, ДОН ХАН-КУІН, CN/US, ХОНДА АЯКО, JP/US, МАЛВІХІЛ МАРК ДЖОЗЕФ, US, ТА-ВАРЕС ПАУЛА А. Р., BR/US, ВАН ЦІН, CA/US, ВЕРНЕР ДУГЛАС С., US, МАЛВІХІЛЛ КРІСТЕН МІШЕЛЬ, US, СЬЮ КЕМ В., US, ПЕНІКЕР БІДЖОЙ, IN/US, БХАРАДВАДЖ АПУРБА, IN/US, АРНОЛЬД ЛІ Д., CA/US, ЦІН МЕЙЖОН, CN/US, ВОЛК БРАІАН, US, ВЕН КУІНХУА, CN/US, БЬОРД ДЖЕЙМС ДЕВІД, US  
(73) ОСІ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., US  
(56) WO2005047289 A 26.05.2005  
WO2005097800 A 20.10.2005  
WO2005037836 A 28.04.2005  
BERGSTROM D ET AL: "Palladium-mediated synthesis of C-5 pyrimidine nucleoside thioethers from disulfides and mercurinucleosides" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 56, no. 19, 1991, pages 5598-5602, XP002214295 ISSN: 0022-3263  
(57) 1. Сполука, представлена формулою (I)



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:  
X<sub>1</sub> та X<sub>2</sub>, кожний, незалежно один від одного, представлений N або C-(E<sup>1</sup>)<sub>aa</sub>;  
X<sub>5</sub> представлений N або C-(E<sup>1</sup>)<sub>aa</sub> або N-(E<sup>1</sup>)<sub>aa</sub>;

X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>6</sub> та X<sub>7</sub>, кожний, незалежно один від одного, представлений N або C;  
причому щонайменше один з X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub> та X<sub>7</sub> незалежно представлений N або N-(E<sup>1</sup>)<sub>aa</sub>;  
R<sup>3</sup> є C<sub>0-10</sub>алкілом, цикло-C<sub>3-10</sub>алкілом, амінометил-цикло-C<sub>3-10</sub>алкілом; біцикло-C<sub>5-10</sub>алкілом, арилом, гетероарилом, аралкілом, гетероаралкілом, гетероциклілом або гетеробіцикло-C<sub>5-10</sub>алкілом, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними G<sup>11</sup> замісниками;  
Q<sup>1</sup> представлений -A(R<sup>1</sup>)<sub>m</sub>B(W)<sub>n</sub> або -B(G<sup>11</sup>)<sub>n</sub>A(Y)<sub>m</sub>;  
A та B є відповідно 5- і 6-членними ароматичними або гетероароматичними кільцями, які сконденсовані з формуванням 9-членної гетероароматичної системи, за винятком 5-бензо[b]фурилу та 3-індолілу; і за винятком похідних 2-індолілу, 2-бензоксазолу, 2-бензотіазолу, 2-бензімідазолілу, 4-амінопіролопіримідино-5-їлу, 4-амінопіролопіримідино-6-їлу, та 7-діаза-7-аденосинілу, де X<sub>1</sub> і X<sub>5</sub> представлені CH, X<sub>3</sub>, X<sub>6</sub> та X<sub>7</sub> представлені C, а X<sub>2</sub> і X<sub>4</sub> представлені N; або Q<sup>1</sup> представлений -A(R<sup>1</sup>)<sub>m</sub>A(Y)<sub>m</sub>, де кожний A є одним і тим же або різними 5-членним ароматичним або гетероароматичним кільцем, і два кільця сконденсовані з утворенням 8-членної гетероароматичної структури;  
R<sup>1</sup> є незалежно воднем, -N(C<sub>0-8</sub>алкіл)(C<sub>0-8</sub>алкілом), гідроксилем, галогеном, оксо, арилом (на вибір заміщенням однією або більше групами R<sup>31</sup>), гетарилом (на вибір заміщенням однією або більше групами R<sup>31</sup>), C<sub>1-6</sub>алкілом, -C<sub>0-8</sub>алкіл-C<sub>3-8</sub>циклоалкілом, -C<sub>0-8</sub>алкіл-NR<sup>31</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>321</sup>, -C<sub>0-8</sub>алкіл-NR<sup>31</sup>S(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>321</sup>R<sup>331</sup>, -C<sub>0-8</sub>алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>321</sup>, -C<sub>0-8</sub>алкіл-NR<sup>31</sup>COR<sup>321</sup>, -C<sub>0-8</sub>алкіл-NR<sup>31</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>321</sup>, -C<sub>0-8</sub>алкіл-NR<sup>31</sup>CONR<sup>321</sup>R<sup>331</sup>, -C<sub>0-8</sub>алкіл-CONR<sup>31</sup>R<sup>321</sup>, -C<sub>0-8</sub>алкіл-CON(R<sup>31</sup>)S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>321</sup>, -C<sub>0-8</sub>алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>31</sup>, -C<sub>0-8</sub>алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>31</sup>, -C<sub>0-8</sub>алкіл-O-C<sub>0-8</sub>алкілом, -C<sub>0-8</sub>алкіл-O-C<sub>0-8</sub>алкіл-C<sub>3-8</sub>циклоалкілом, -C<sub>0-8</sub>алкіл-O-C<sub>0-8</sub>алкілгетероциклілом, -C<sub>0-8</sub>алкіл-O-C<sub>0-8</sub>алкіларилом, -C<sub>0-8</sub>алкіларилом, -C<sub>0-8</sub>алкілгетарилом, -C<sub>0-8</sub>алкілгетероциклілом, -C<sub>0-8</sub>алкіл-O-C<sub>0-8</sub>алкілгетарилом, -C<sub>0-8</sub>алкіл-S-C<sub>0-8</sub>алкілом, -C<sub>0-8</sub>алкіл-S-C<sub>0-8</sub>алкіл-C<sub>3-8</sub>циклоалкілом, -C<sub>0-8</sub>алкіл-S-C<sub>0-8</sub>алкілгетероциклілом, -C<sub>0-8</sub>алкіл-S-C<sub>0-8</sub>алкіларилом, -C<sub>0-8</sub>алкіл-S-C<sub>0-8</sub>алкілгетарилом, -

(13) **C2**(11) **94070**(19) **UA**

$C_0$ -галкіл- $N(R^{311})$ - $C_0$ -галкілом,  $-C_0$ -галкіл- $N(R^{311})$ - $C_0$ -галкіл- $C_3$ -циклоалкілом,  $-C_0$ -галкіл- $N(R^{311})$ - $C_0$ -галкілгетероциклоалкілом,  $-C_0$ -галкіл- $N(R^{311})$ - $C_0$ -галкіларилом,  $-C_0$ -галкіл- $N(R^{311})$ - $C_0$ -галкілгетарилом,  $-C_0$ -галкіл- $NR^{311}R^{321}$ ,  $-C_2$ -галкенілом,  $-C_2$ -галкінілом,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ; за умови, що  $Q^1$  не є  $N$ -метил-2-індолілом,  $N$ -(фенілсульфоніл)-2-індолілом або  $N$ -трет-бутоксикарбонілом;  
 $W$ , незалежно, є воднем,  $-N(C_0$ -галкіл)( $C_0$ -галкілом), гідроксилом, галогеном, оксо, арилом (на вибір заміщеним однією або більше групами  $R^{31}$ ), гетарилом (на вибір заміщеним однією або більше групами  $R^{31}$ ),  $C_1$ -галкілом,  $C_0$ -галкіл- $C_3$ -циклоалкілом,  $-C_0$ -галкіл- $NR^{312}S(O)_{0-2}R^{322}$ ,  $-C_0$ -галкіл- $NR^{311}S(O)_{0-2}NR^{321}R^{331}$ ,  $-C_0$ -галкіл- $NR^{311}CO_2R^{321}$ ,  $-C_0$ -галкіл- $CON(R^{311})S(O)_{0-2}R^{321}$ ,  $-C_0$ -галкіл- $S(O)_{0-2}NR^{312}R^{322}$ ,  $-C_0$ -галкіл- $NR^{312}COR^{322}$ ,  $-C_0$ -галкіл- $NR^{312}CONR^{322}R^{332}$ ,  $-C_0$ -галкіл- $CONR^{312}R^{322}$ ,  $-C_0$ -галкіл- $CO_2R^{312}$ ,  $-C_0$ -галкіл( $O$ ) $_0$ - $2R^{312}$ ,  $-C_0$ -галкіл- $O$ - $C_1$ -галкілом,  $-C_0$ -галкіл- $O$ - $C_0$ -галкілциклоалкілом,  $-C_0$ -галкіл- $O$ - $C_0$ -галкілгетероциклоалкілом,  $-C_0$ -галкіл- $O$ - $C_0$ -галкіларилом,  $-C_0$ -галкіларилом,  $-C_0$ -галкілгетарилом,  $-C_0$ -галкілгетероциклоалкілом,  $-O$ -арилом,  $-C_0$ -галкіл- $O$ - $C_0$ -галкілгетарилом,  $-C_0$ -галкіл- $S$ - $C_0$ -галкілом,  $-C_0$ -галкіл- $S$ - $C_0$ -галкіл- $C_3$ -циклоалкілом,  $-C_0$ -галкіл- $S$ - $C_0$ -галкілгетероциклоалкілом,  $-C_0$ -галкіл- $S$ - $C_0$ -галкіларилом,  $-C_0$ -галкіл- $S$ - $C_0$ -галкілгетарилом,  $-C_0$ -галкіл- $N(R^{312})$ - $C_0$ -галкілом,  $-C_0$ -галкіл- $N(R^{312})$ - $C_0$ -галкіл- $C_3$ -циклоалкілом,  $-C_0$ -галкіл- $N(R^{312})$ - $C_0$ -галкілгетероциклоалкілом,  $-C_0$ -галкіл- $N(R^{312})$ - $C_0$ -галкіларилом,  $-C_0$ -галкіл- $N(R^{312})$ - $C_0$ -галкілгетарилом,  $C_0$ -галкіл- $NR^{312}R^{322}$ ,  $-C_2$ -галкенілом,  $-C_2$ -галкінілом,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ; за умови, що  $Q^1$  не є 2-індолілом;  
 $Y$ , незалежно, є воднем,  $-N(C_0$ -галкіл)( $C_0$ -галкілом), гідроксилом, галогеном, оксо, арилом (на вибір заміщеним однією або більше групами  $R^{31}$ ), гетарилом (на вибір заміщеним однією або більше групами  $R^{31}$ ),  $C_0$ -галкілом,  $C_0$ -галкіл- $C_3$ -циклоалкілом,  $-C_0$ -галкіл- $NR^{311}(O)_{0-2}R^{321}$ ,  $-C_0$ -галкіл- $NR^{311}S(O)_{0-2}NR^{321}R^{331}$ ,  $-C_0$ -галкіл- $NR^{311}COR^{321}$ ,  $-C_0$ -галкіл- $CON(R^{311})S(O)_{0-2}R^{321}$ ,  $-C_0$ -галкіл- $S(O)_{0-2}NR^{311}R^{321}$ ,  $-C_0$ -галкіл- $NR^{311}COR^{321}$ ,  $-C_0$ -галкіл- $NR^{311}CONR^{321}R^{331}$ ,  $-C_0$ -галкіл- $CONR^{311}R^{321}$ ,  $-C_0$ -галкіл- $CO_2R^{311}$ ,  $-C_0$ -галкіл( $O$ ) $_0$ - $2R^{311}$ ,  $-C_0$ -галкіл- $O$ - $C_1$ -галкілом,  $-C_0$ -галкіл- $O$ - $C_0$ -галкіл- $C_3$ -циклоалкілом,  $-C_0$ -галкіл- $O$ - $C_0$ -галкілгетероциклоалкілом,  $-C_0$ -галкіл- $O$ - $C_0$ -галкіларилом,  $-C_0$ -галкіларилом,  $-C_0$ -галкілгетарилом,  $-C_0$ -галкілгетероциклоалкілом,  $-C_0$ -галкіл- $O$ - $C_0$ -галкілгетарилом,  $-C_0$ -галкіл- $S$ - $C_0$ -галкіл- $C_3$ -циклоалкілом,  $-C_0$ -галкіл- $S$ - $C_0$ -галкілгетероциклоалкілом,  $-C_0$ -галкіл- $S$ - $C_0$ -галкіларилом,  $-C_0$ -галкіл- $S$ - $C_0$ -галкілгетарилом,  $-C_0$ -галкіл- $N(R^{311})$ - $C_0$ -галкілом,  $-C_0$ -галкіл- $N(R^{311})$ - $C_0$ -галкіл- $C_3$ -циклоалкілом,  $-C_0$ -галкіл- $N(R^{311})$ - $C_0$ -галкілгетероциклоалкілом,  $-C_0$ -галкіл- $N(R^{311})$ - $C_0$ -галкіларилом,  $-C_0$ -галкіл- $N(R^{311})$ - $C_0$ -галкілгетарилом,  $-C_0$ -галкіл- $NR^{311}R^{321}$ ,  $-C_2$ -галкенілом,  $-C_2$ -галкінілом,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ; за умови, що  $Q^1$  не є 5-бензо[*b*]тіофенілом;

$G^{11}$  є галогеном, оксо,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OR^{312}$ ,  $-NR^{312}R^{322}$ ,  $-C(O)R^{312}$ ,  $-C(O)-C_3$ -циклоалкілом,  $-CO_2C_3$ -циклоалкілом,  $-CO_2R^{312}$ ,  $-C(=O)NR^{312}R^{322}$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)_{0-2}R^{312}$ ,  $-SO_2NR^{312}R^{322}$ ,  $NR^{312}C(=O)R^{322}$ ,  $NR^{312}C(=O)OR^{322}$ ,  $NR^{312}C(=O)NR^{322}R^{332}$ ,  $NR^{312}S(O)_{0-2}R^{322}$ ,  $-C(=S)OR^{312}$ ,  $-C(=O)SR^{312}$ ,  $NR^{312}C(=NR^{322})NR^{332}R^{341}$ ,  $-NR^{312}C(=NR^{322})OR^{332}$ ,  $-NR^{312}C(=NR^{322})SR^{332}$ ,  $-OC(=O)OR^{312}$ ,  $OC(=O)NR^{312}R^{322}$ ,  $-OC(=O)SR^{312}$ ,  $-SC(=O)OR^{312}$ ,  $-SC(=O)NR^{312}R^{322}$ ,  $-P(O)OR^{312}OR^{322}$ ,  $C_1$ -10алкіліденом,  $C_0$ -10алкілом,  $C_2$ -10алкенілом,  $C_2$ -10алкінілом,  $-C_1$ -10алкокси- $C_1$ -10алкілом,  $-C_1$ -10алкокси- $C_2$ -10алкенілом,  $-C_1$ -10алкокси- $C_2$ -10алкінілом,  $-C_1$ -10алкілтіо- $C_1$ -10алкілом,  $-C_1$ -10алкілтіо- $C_2$ -10алкенілом,  $-C_1$ -10алкілтіо- $C_2$ -10алкінілом,  $цикло$ - $C_3$ -галкілом,  $цикло$ - $C_3$ -галкенілом,  $-цикло$ - $C_3$ -галкіл- $C_1$ -10алкілом,  $-цикло$ - $C_3$ -галкеніл- $C_1$ -10алкілом,  $-цикло$ - $C_3$ -галкіл- $C_2$ -10алкенілом,  $-цикло$ - $C_3$ -галкеніл- $C_2$ -10алкенілом,  $-цикло$ - $C_3$ -галкіл- $C_2$ -10алкінілом,  $-цикло$ - $C_3$ -галкеніл- $C_2$ -10алкінілом,  $-гетероцикліл$ - $C_0$ -10алкілом,  $-гетероцикліл$ - $C_2$ -10алкенілом, або  $-гетероцикліл$ - $C_2$ -10алкінілом, будь-який з яких є необов'язково заміщеним одним або більше незалежними замісниками, які представлені галогеном, оксо,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OR^{313}$ ,  $-NR^{313}R^{323}$ ,  $-C(O)R^{313}$ ,  $-CO_2R^{313}$ ,  $-C(=O)NR^{313}R^{323}$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)_{0-2}R^{313}$ ,  $-SO_2NR^{313}R^{323}$ ,  $-NR^{313}C(=O)R^{323}$ ,  $-NR^{313}C(=O)OR^{323}$ ,  $-NR^{313}C(=O)NR^{323}R^{333}$ ,  $-NR^{313}S(O)_{0-2}R^{323}$ ,  $-C(=S)OR^{313}$ ,  $-C(=O)SR^{313}$ ,  $NR^{313}C(=NR^{323})NR^{333}R^{342}$ ,  $-NR^{313}C(=NR^{323})OR^{333}$ ,  $-NR^{313}C(=NR^{323})SR^{333}$ ,  $-OC(=O)OR^{313}$ ,  $OC(=O)NR^{313}R^{323}$ ,  $-OC(=O)SR^{313}$ ,  $-SC(=O)OR^{313}$ ,  $-P(O)OR^{313}OR^{323}$  або  $-SC(=O)NR^{313}R^{323}$ , або  $G^{11}$  є арил- $C_0$ -10алкілом, арил- $C_2$ -10алкенілом, арил- $C_2$ -10алкінілом, гетарил- $C_0$ -10алкілом, гетарил- $C_0$ -10алкенілом або гетарил- $C_2$ -10алкінілом, де місце приєднання може бути як ліворуч, так і праворуч, як зазначено, будь-який з яких є необов'язково заміщеним одним або більше незалежними замісниками, які представлені галогеном,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OR^{313}$ ,  $-NR^{313}R^{323}$ ,  $-C(O)R^{313}$ ,  $-CO_2R^{313}$ ,  $-C(=O)NR^{313}R^{323}$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)_{0-2}R^{313}$ ,  $-SO_2NR^{313}R^{323}$ ,  $-NR^{313}C(=O)R^{323}$ ,  $-NR^{313}C(=O)OR^{323}$ ,  $-NR^{313}C(=O)NR^{323}R^{333}$ ,  $-NR^{313}S(O)_{0-2}R^{323}$ ,  $-C(=S)OR^{313}$ ,  $-C(=O)SR^{313}$ ,  $NR^{313}C(=NR^{323})NR^{333}R^{342}$ ,  $-NR^{313}C(=NR^{323})OR^{333}$ ,  $-NR^{313}C(=NR^{323})SR^{333}$ ,  $-OC(=O)OR^{313}$ ,  $OC(=O)NR^{313}R^{323}$ ,  $-OC(=O)SR^{313}$ ,  $-SC(=O)OR^{313}$ ,  $-P(O)OR^{313}OR^{323}$  або  $-SC(=O)NR^{313}R^{323}$ ; за умови, що  $G^{11}$  не є  $N$ - $CH_2CO_2H$ , коли  $R^3$  є 4-піперидинілом;  
 $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{311}$ ,  $R^{321}$ ,  $R^{331}$ ,  $R^{312}$ ,  $R^{322}$ ,  $R^{332}$ ,  $R^{341}$ ,  $R^{313}$ ,  $R^{323}$ ,  $R^{333}$  і  $R^{342}$ , у кожному випадку незалежно, є:  $C_0$ -галкілом, необов'язково заміщеним арилом, гетероциклілом або гетарилом, або  $C_0$ -галкілом, необов'язково заміщеним 1-6 незалежними замісниками, які є галогеном,  $-CON(C_0$ -галкіл)( $C_0$ -галкілом),  $-CO(C_0$ -галкілом),  $-OC_0$ -галкілом,  $-O$ -арилом,  $-O$ -гетарилом,  $-O$ -гетероциклілом,  $-S(O)_{0-2}$ арилом,  $-S(O)_{0-2}$ гетарилом,  $-S(O)_{0-2}$ гетероциклілом,  $-S(O)_{0-2}C_0$ -галкілом,  $-N(C_0$ -галкіл)( $C_0$ -галкілом),  $-N(C_0$ -галкіл)CON( $C_0$ -

галкіл)(C<sub>0-8</sub>галкіл), -N(C<sub>0-8</sub>галкіл)CO(C<sub>1-8</sub>галкіл), -N(C<sub>0-8</sub>галкіл)CO(C<sub>3-8</sub>циклоалкіл), -N(C<sub>0-8</sub>галкіл)CO<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub>галкіл), S(O)<sub>1-2</sub>N(C<sub>0-8</sub>галкіл)(C<sub>0-8</sub>галкіл), -NR<sup>11</sup>S(O)<sub>1-2</sub>(C<sub>0-8</sub>галкіл), -CON(C<sub>3-8</sub>циклоалкіл)(C<sub>3-8</sub>циклоалкіл), -CON(C<sub>0-8</sub>галкіл)(C<sub>3-8</sub>циклоалкіл), -N(C<sub>3-8</sub>циклоалкіл)CON(C<sub>0-8</sub>галкіл)(C<sub>0-8</sub>галкіл), -N(C<sub>3-8</sub>циклоалкіл)CON(C<sub>3-8</sub>циклоалкіл)(C<sub>0-8</sub>галкіл), -N(C<sub>0-8</sub>галкіл)CON(C<sub>3-8</sub>циклоалкіл)(C<sub>0-8</sub>галкіл), -N(C<sub>0-8</sub>галкіл)CO<sub>2</sub>(C<sub>3-8</sub>циклоалкіл), -N(C<sub>3-8</sub>циклоалкіл)CO<sub>2</sub>(C<sub>3-8</sub>циклоалкіл), S(O)<sub>1-2</sub>N(C<sub>0-8</sub>галкіл)(C<sub>3-8</sub>циклоалкіл), -NR<sup>11</sup>S(O)<sub>1-2</sub>(C<sub>3-8</sub>циклоалкіл), C<sub>2-8</sub>алкенілом, C<sub>2-8</sub>алкінілом, CN, CF<sub>3</sub>, OH або необов'язково заміщеними арильними замісниками; так що кожна з вищевказаних груп арилу, гетероциклілу або гетарилу, алкілу або циклоалкілу необов'язково незалежно може бути заміщена групою, яка є -N(C<sub>0-8</sub>галкіл)(C<sub>0-8</sub>галкіл), гідроксилом, галогеном, оксо, арилом, гетарилом, C<sub>0-8</sub>галкілом, -C<sub>0-8</sub>галкілциклілом, -C<sub>0-8</sub>галкіл-(C<sub>0-8</sub>галкіл)-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>0-8</sub>галкіл), -C<sub>0-8</sub>галкіл-S(O)<sub>0-2</sub>-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)(C<sub>0-8</sub>галкіл), -C<sub>0-8</sub>галкіл-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)CO(C<sub>0-8</sub>галкіл), -C<sub>0-8</sub>галкіл-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)CO-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)(C<sub>0-8</sub>галкіл), -C<sub>0-8</sub>галкіл-CO-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)(C<sub>0-8</sub>галкіл), -C<sub>1-8</sub>галкіл-CO<sub>2</sub>-(C<sub>0-8</sub>галкіл), -C<sub>0-8</sub>галкіл(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>0-8</sub>галкіл), -C<sub>0-8</sub>галкіл-O-C<sub>1-8</sub>галкіл, -C<sub>0-8</sub>галкіл-O-C<sub>0-8</sub>галкілциклілом, -C<sub>0-8</sub>галкіл-O-C<sub>0-8</sub>галкілгетероциклілом, -C<sub>0-8</sub>галкіл-O-C<sub>0-8</sub>галкіларилом, -C<sub>0-8</sub>галкіл-O-C<sub>0-8</sub>галкілгетарилом, -C<sub>0-8</sub>галкіл-S-C<sub>0-8</sub>галкіл, -C<sub>0-8</sub>галкіл-S-C<sub>0-8</sub>галкілциклілом, -C<sub>0-8</sub>галкіл-S-C<sub>0-8</sub>галкілгетероциклілом, -C<sub>0-8</sub>галкіл-S-C<sub>0-8</sub>галкілгетарилом, -C<sub>0-8</sub>галкіл-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)-C<sub>0-8</sub>галкіл, -C<sub>0-8</sub>галкіл-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)-C<sub>0-8</sub>галкілциклілом, -C<sub>0-8</sub>галкіл-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)-C<sub>0-8</sub>галкілгетероциклілом, -C<sub>0-8</sub>галкіл-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)-C<sub>0-8</sub>галкіларилом, -C<sub>0-8</sub>галкіл-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)-C<sub>0-8</sub>галкілгетарилом, C<sub>2-8</sub>алкенілом, -C<sub>2-8</sub>алкенілом, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, -C<sub>0-8</sub>галкіл-C<sub>3-8</sub>циклоалкіл, -C<sub>0-8</sub>галкіл-O-C<sub>0-8</sub>галкіл, -C<sub>0-8</sub>галкіл-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)(C<sub>0-8</sub>галкіл), -C<sub>0-8</sub>галкіл-S(O)<sub>0-2</sub>-C<sub>0-8</sub>галкіл або гетероциклілом, необов'язково заміщеним 1-4 незалежними замісниками, які представлені C<sub>0-8</sub>галкілом, циклілом або заміщеним циклілом;  
E<sup>1</sup> в кожному випадку незалежно є галогеном, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>2</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -CONR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>31</sup>, -S(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>32</sup>, -C(=S)OR<sup>31</sup>, -C(=O)SR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)NR<sup>33</sup>R<sup>31</sup>, -OC(=O)OR<sup>31</sup>, -OC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -OC(=O)SR<sup>31</sup>, -SC(=O)OR<sup>31</sup>, -SC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C<sub>0-10</sub>алкілом, -C<sub>2-10</sub>алкінілом, -C<sub>1-10</sub>алкокси-C<sub>1-10</sub>алкілом, -C<sub>1-10</sub>алкокси-C<sub>2-10</sub>алкенілом, -C<sub>1-10</sub>алкокси-C<sub>1-10</sub>алкінілом, -C<sub>1-10</sub>алкілтіо-C<sub>1-10</sub>алкіл, -C<sub>1-10</sub>алкілтіо-C<sub>2-10</sub>алкенілом, -C<sub>1-10</sub>алкілтіо-C<sub>2-10</sub>алкінілом, -цикло-C<sub>3-8</sub>галкіл, -цикло-C<sub>3-8</sub>алкенілом, -цикло-C<sub>3-8</sub>галкіл-C<sub>1-10</sub>алкіл, -цикло-C<sub>3-8</sub>алкеніл-C<sub>1-10</sub>алкіл, -цикло-C<sub>3-8</sub>галкіл-C<sub>2-10</sub>алкенілом, -цикло-C<sub>3-8</sub>алкеніл-C<sub>2-10</sub>алкенілом, -цикло-C<sub>3-8</sub>галкіл-C<sub>2-10</sub>алкінілом, -цикло-C<sub>3-8</sub>алкеніл-C<sub>2-10</sub>алкінілом, гетероцикліл-C<sub>0-10</sub>алкіл, -гетероцикліл-C<sub>2-10</sub>алкенілом або -гетероцикліл-C<sub>2-</sub>

10алкінілом, кожний з яких необов'язково може бути заміщеним одним або більше незалежними замісниками, які представлені гало, оксо, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(=O)<sub>0-2</sub>R<sup>31</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=S)OR<sup>31</sup>, -C(=O)SR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)NR<sup>33</sup>R<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)OR<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)SR<sup>31</sup>, -OC(=O)OR<sup>31</sup>, -OC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -OC(=O)SR<sup>31</sup>, -SC(=O)OR<sup>31</sup> або замісниками -SC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, або E<sup>1</sup> у кожному випадку незалежно є арил-C<sub>1-10</sub>алкілом, арил-C<sub>2-10</sub>алкенілом, арил-C<sub>2-10</sub>алкінілом, гетарил-C<sub>0-10</sub>алкіл, гетарил-C<sub>2-10</sub>алкенілом або гетарил-C<sub>2-10</sub>алкінілом, де місце приєднання може бути, як було вказано раніше, як з лівого, так і з правого боку, і де кожний з них є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, які незалежно є галогеном, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>31</sup>, -S(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>32</sup>, -C(=S)OR<sup>31</sup>, -C(=O)SR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)NR<sup>33</sup>R<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)OR<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)SR<sup>31</sup>, -OC(=O)OR<sup>31</sup>, -OC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -OC(=O)SR<sup>31</sup>, -SC(=O)OR<sup>31</sup> або -SC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>.  
у тих випадках, коли -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>311</sup>R<sup>321</sup>, -NR<sup>312</sup>R<sup>322</sup>, -NR<sup>313</sup>R<sup>323</sup>, -NR<sup>314</sup>R<sup>324</sup> і NR<sup>315</sup>R<sup>325</sup>, які відповідають R<sup>31</sup> і R<sup>32</sup>, R<sup>311</sup> і R<sup>321</sup>, R<sup>312</sup> і R<sup>322</sup>, R<sup>313</sup> і R<sup>323</sup>, R<sup>314</sup> і R<sup>324</sup>, R<sup>315</sup> і R<sup>325</sup> необов'язково разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 10-членне насичене або ненасичене кільце; де в кожному випадку вказане кільце незалежно необов'язково є заміщеним одним або більше незалежними замісниками, які представлені -N(C<sub>0-8</sub>галкіл)(C<sub>0-8</sub>галкіл), гідроксилом, галогеном, оксо, арилом, гетарилом, C<sub>0-8</sub>галкілом, -C<sub>0-8</sub>галкіл-C<sub>3-8</sub>циклоалкіл, -C<sub>0-8</sub>галкіл-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)S(O)<sub>0-2</sub>C<sub>0-8</sub>галкіл, -C<sub>0-8</sub>галкіл-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)S(O)<sub>0-2</sub>N(C<sub>0-8</sub>галкіл)(C<sub>0-8</sub>галкіл), -C<sub>0-8</sub>галкіл-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)C<sub>0-2</sub>(C<sub>0-8</sub>галкіл), -C<sub>0-8</sub>галкіл-CON(C<sub>0-8</sub>галкіл)S(O)<sub>0-2</sub>(C<sub>0-8</sub>галкіл), -C<sub>0-8</sub>галкіл-S(O)<sub>0-2</sub>N(C<sub>0-8</sub>галкіл)(C<sub>0-8</sub>галкіл), -C<sub>0-8</sub>галкіл-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)CO(C<sub>0-8</sub>галкіл), -C<sub>0-8</sub>галкіл-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)CON(C<sub>0-8</sub>галкіл)(C<sub>0-8</sub>галкіл), -C<sub>0-8</sub>галкіл-CON(C<sub>0-8</sub>галкіл)(C<sub>0-8</sub>галкіл), -C<sub>0-8</sub>галкіл-CO<sub>2</sub>-(C<sub>0-8</sub>галкіл), -C<sub>0-8</sub>галкілS(O)<sub>0-2</sub>(C<sub>0-8</sub>галкіл), -C<sub>0-8</sub>галкіл-O-C<sub>0-8</sub>галкіл, -C<sub>0-8</sub>галкіл-O-C<sub>0-8</sub>галкілциклілом, -C<sub>0-8</sub>галкіл-O-C<sub>0-8</sub>галкілгетероциклоалкіл, -C<sub>0-8</sub>галкіл-O-C<sub>0-8</sub>галкіларилом, -O-арилом, -C<sub>0-8</sub>галкіл-O-C<sub>0-8</sub>галкілгетарилом, -C<sub>0-8</sub>галкіл-S-C<sub>0-8</sub>галкіл, -C<sub>0-8</sub>галкіл-S-C<sub>0-8</sub>галкіл C<sub>3-8</sub>циклоалкіл, -C<sub>0-8</sub>галкіл-S-C<sub>0-8</sub>галкілгетероциклоалкіл, -C<sub>0-8</sub>галкіл-S-O-C<sub>0-8</sub>галкіларилом, -C<sub>0-8</sub>галкіл-S-C<sub>0-8</sub>галкілгетарилом, -C<sub>0-8</sub>галкіл-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)-C<sub>0-8</sub>галкіл, -C<sub>0-8</sub>галкіл-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)-C<sub>0-8</sub>галкіл-C<sub>3-8</sub>циклоалкіл, -C<sub>0-8</sub>галкіл-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)-C<sub>0-8</sub>галкілгетероциклоалкіл, -C<sub>0-8</sub>галкіл-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)-C<sub>0-8</sub>галкіларилом, -C<sub>0-8</sub>галкіл-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)-C<sub>0-8</sub>галкілгетарилом, -C<sub>0-8</sub>галкіл-N(C<sub>0-8</sub>галкіл)(C<sub>0-8</sub>галкіл), C<sub>2-8</sub>алкінілом, NO-, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> або OCHF<sub>3</sub>; де зазначене кільце незалежно необов'язково включає один або більше гетероатомів, які не є азотом; т дорівнює 0, 1, 2 або 3;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; i  
аа дорівнює 0 або 1; за умови, що сполука не є  
транс-4-[8-аміно-1-(7-хлор-4-гідроксі-1H-індол-2-  
іл)імідазо[1,5-a]піразин-3-  
іл]циклогексанкарбоною кислотою, цис-3-[8-  
аміно-1-(7-хлор-1H-індоліндол-2-іл)імідазо[1,5-  
a]піразин-3-іл]циклобутанкарбоною кислотою,  
транс-4-(8-аміно-1-[7-(3-ізопропіл)феніл-1H-індол-  
2-іл]імідазо[1,5-a]піразин-3-  
іл]циклогексанкарбоною кислотою або транс-4-  
{8-аміно-1-[7-(2,5-дихлор)феніл-1H-індол-2-  
іл]імідазо[1,5-a]піразин-3-  
іл]циклогексанкарбоною кислотою.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнят-  
на сіль, яка **відрізняється** тим, що  $X_1$  і  $X_2$  пред-  
ставлені CH;  $X_3$  і  $X_5$  представлені N; і  $X_4$ ,  $X_6$  і  $X_7$   
представлені C.

3. Сполука за будь-яким із пп. 1 або 2 або її фар-  
мацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється**  
тим, що  $Q^1$  представлений  $-A(R^1)_mB(W)_n$ .

4. Сполука за будь-яким із пп. 1 або 2 або її фар-  
мацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється**  
тим, що  $Q^1$  представлений  $-B(G^{11})_nA(Y)_m$ .

5. Сполука за будь-яким із пп. 1 або 2 або її фар-  
мацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється**  
тим, що,  $Q^1$  є необов'язково заміщеним індолілом,  
необов'язково заміщеним бензотієнілом, необов'я-  
зково заміщеним бензоімідазолілом або необов'я-  
зково заміщеним бензоксазолілом.

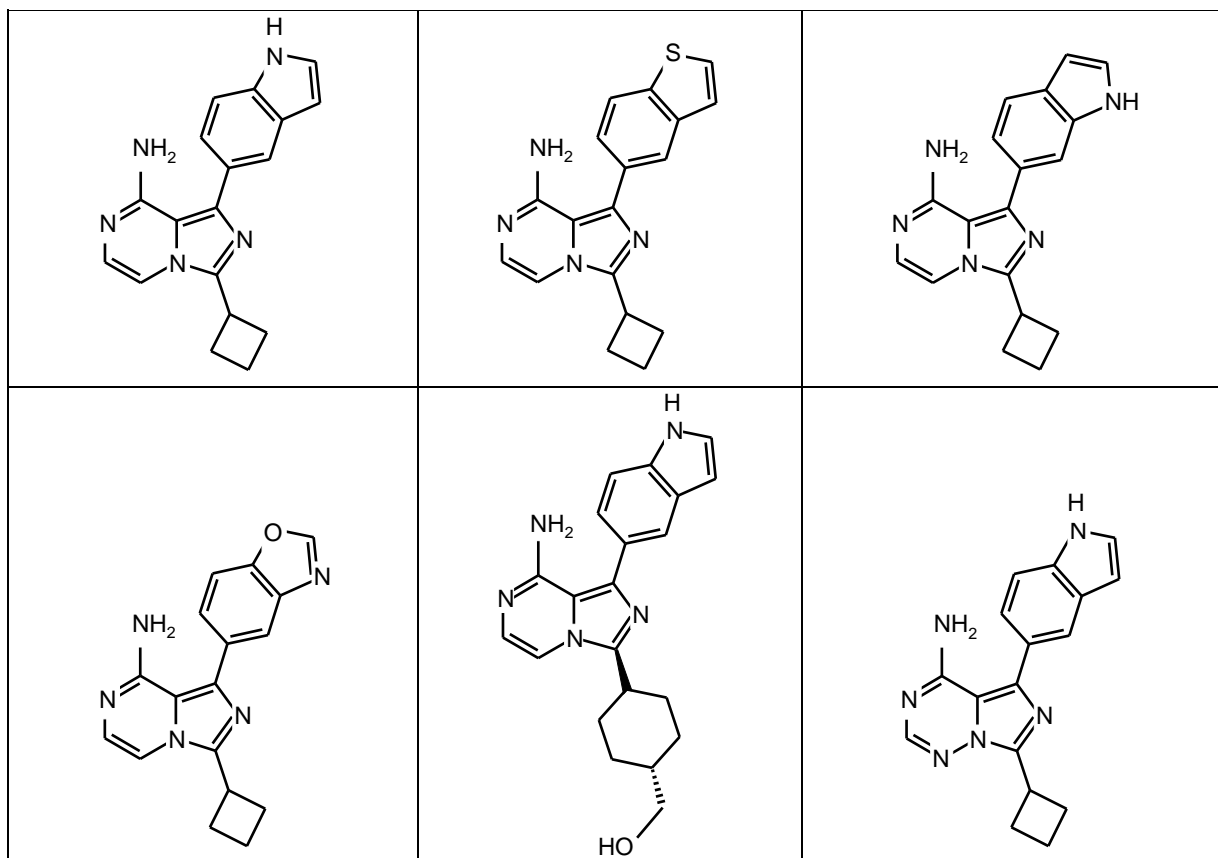
6. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнят-  
на сіль, яка **відрізняється** тим, що  $X_1$  представ-  
лений CH;  $X_2$ ,  $X_3$  і  $X_5$  є N; і  $X_4$ ,  $X_6$  і  $X_7$  представлені  
C.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1 або 6 або її фар-  
мацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється**  
тим, що  $Q^1$  представлений  $-A(R^1)_mB(W)_n$ .

8. Сполука за будь-яким із пп. 1 або 6 або її фар-  
мацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється**  
тим, що  $Q^1$  представлений  $-B(G^{11})_nA(V)_m$ .

9. Сполука за будь-яким із пп. 1 або 6 або її фар-  
мацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється**  
тим, що  $Q^1$  представлений необов'язково заміще-  
ним індолілом, необов'язково заміщеним бензоі-  
дазолілом, необов'язково заміщеним бензоксазо-  
лілом, необов'язково заміщеним бензофуранілом  
або необов'язково заміщеним бензотієнілом.

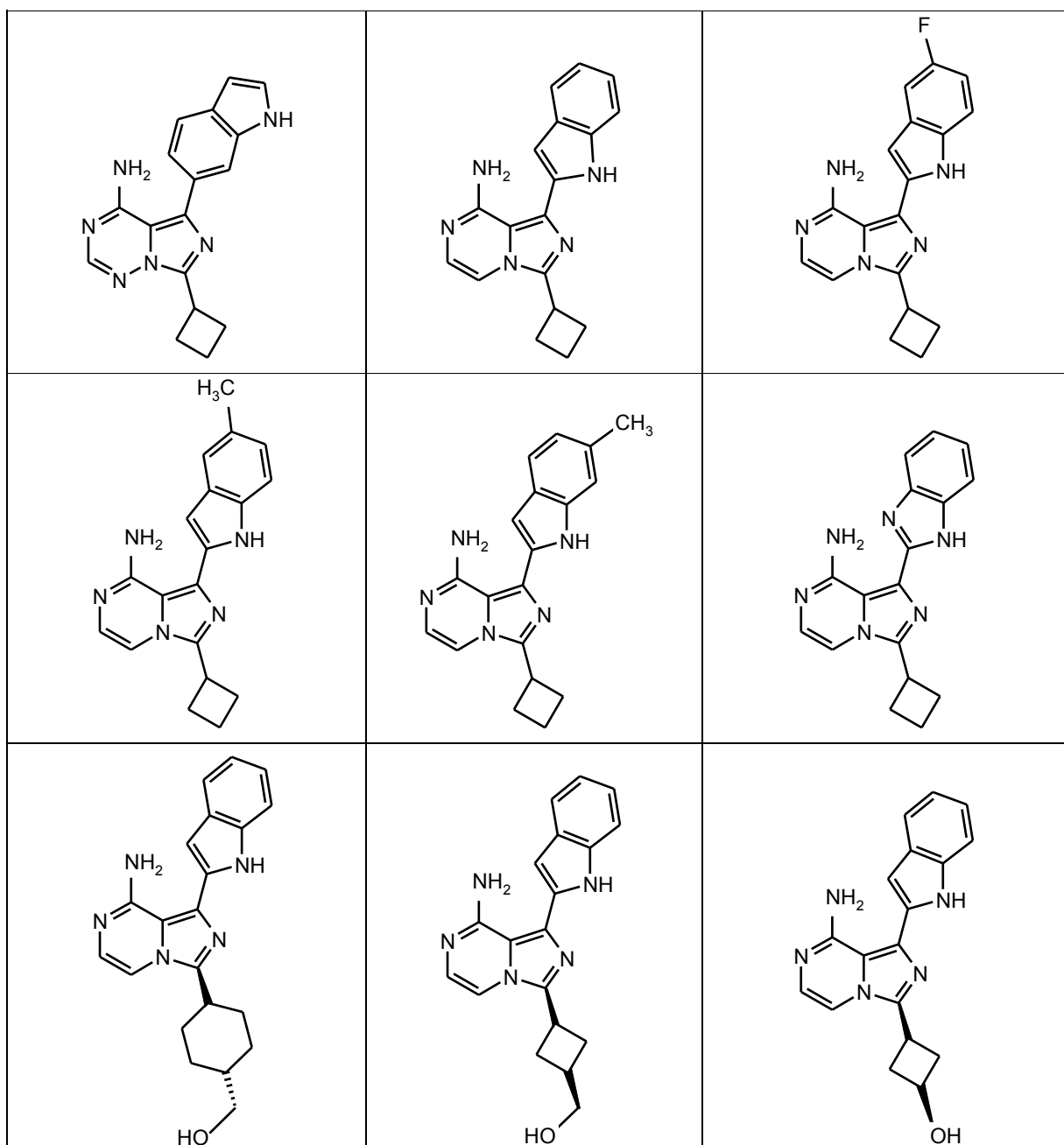
10. Сполука за п. 1, яка складається з



9

94070

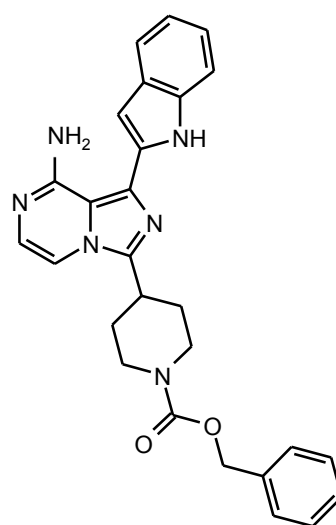
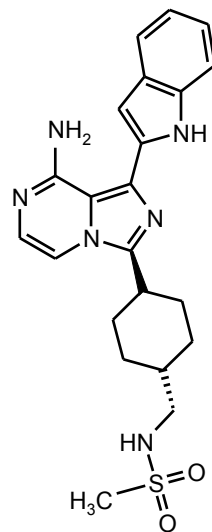
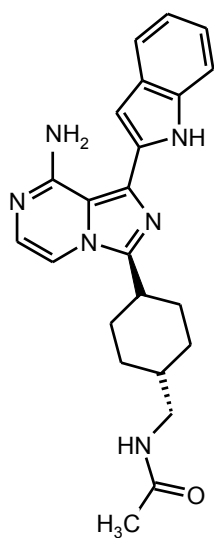
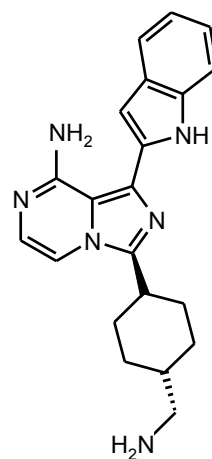
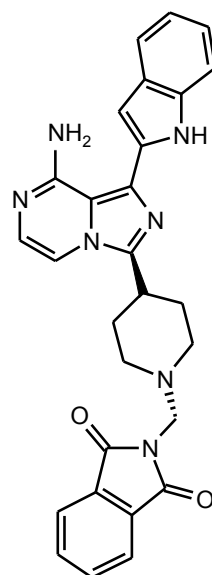
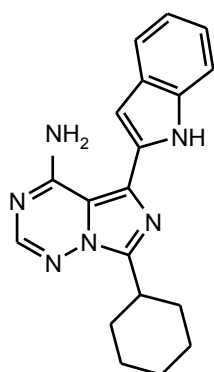
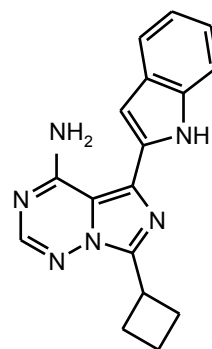
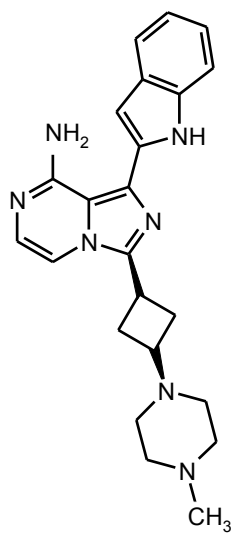
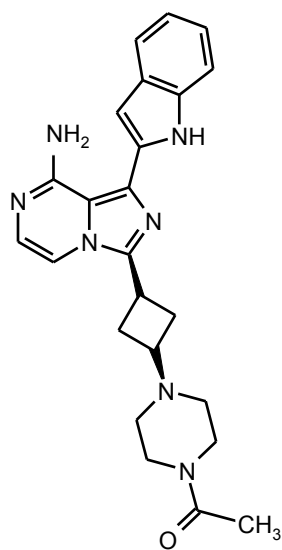
10



11

94070

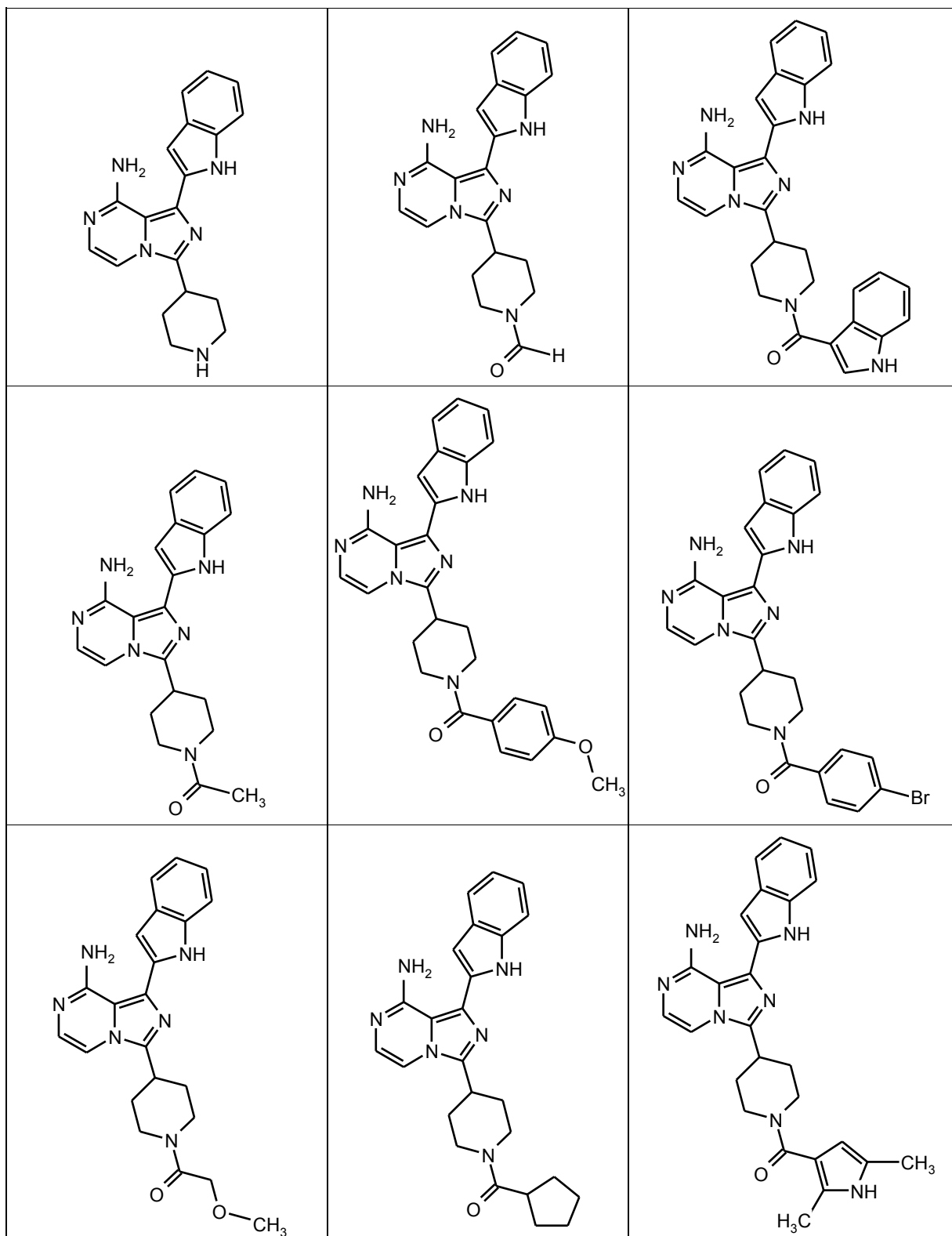
12



13

94070

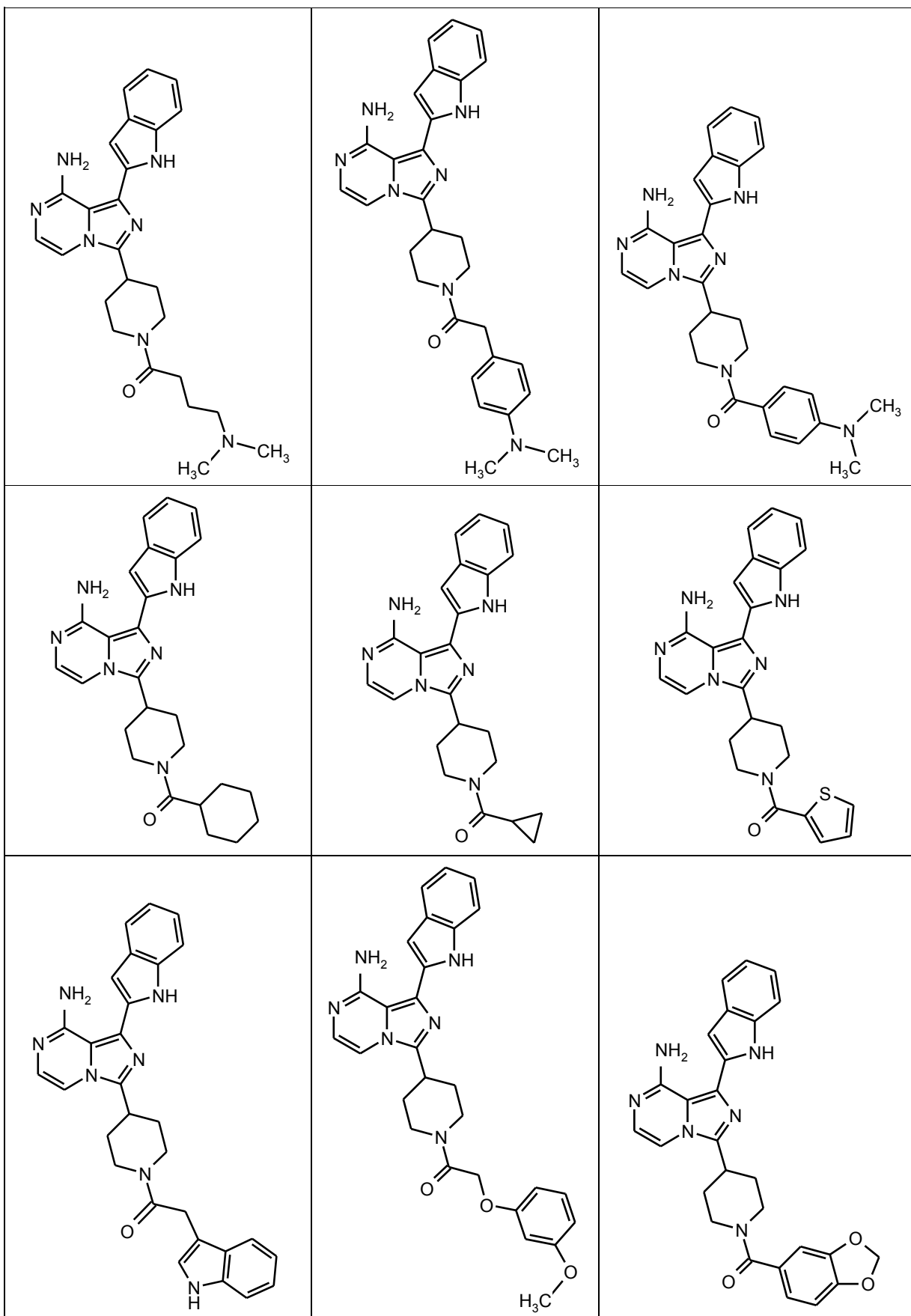
14



15

94070

16

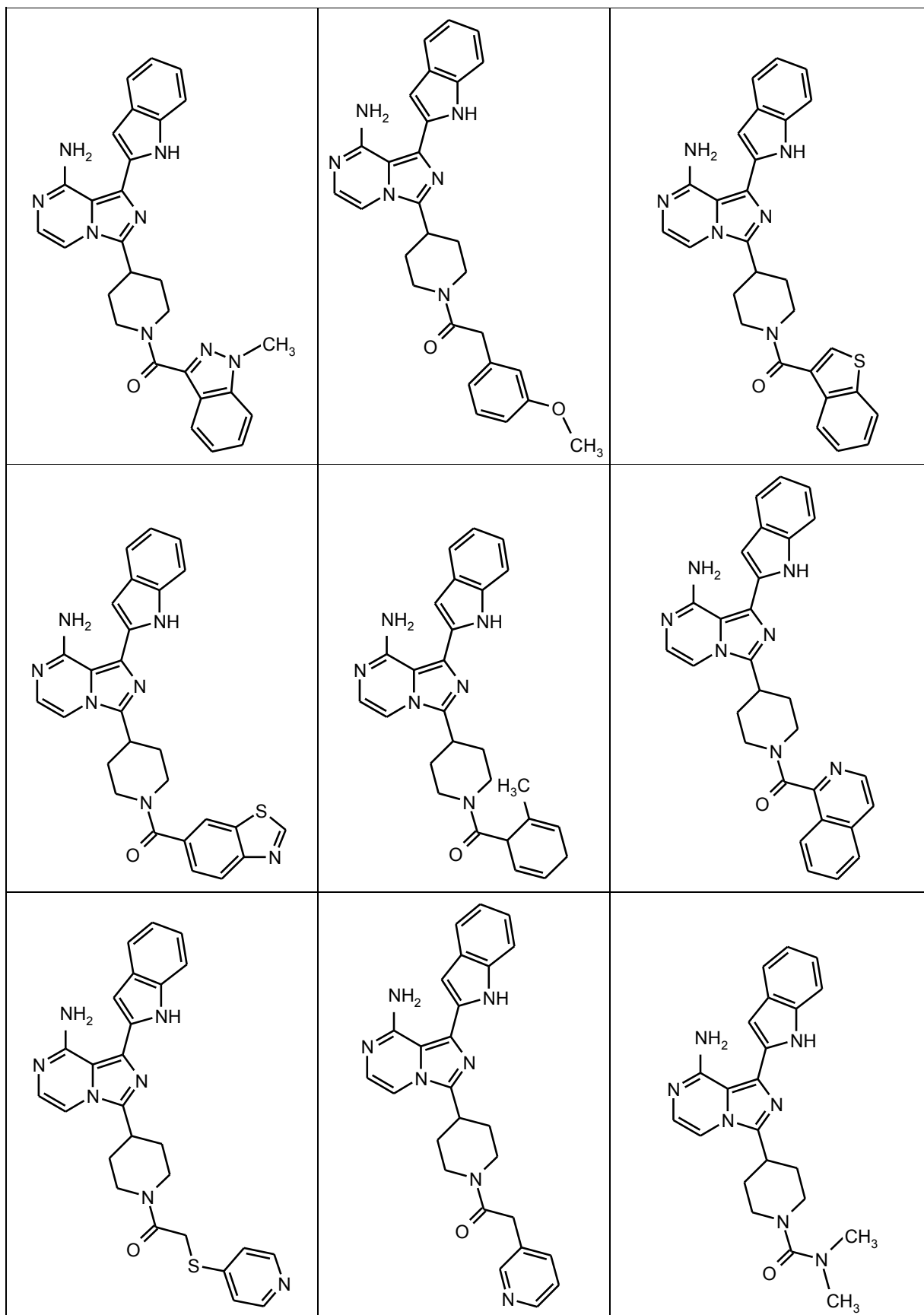




17

94070

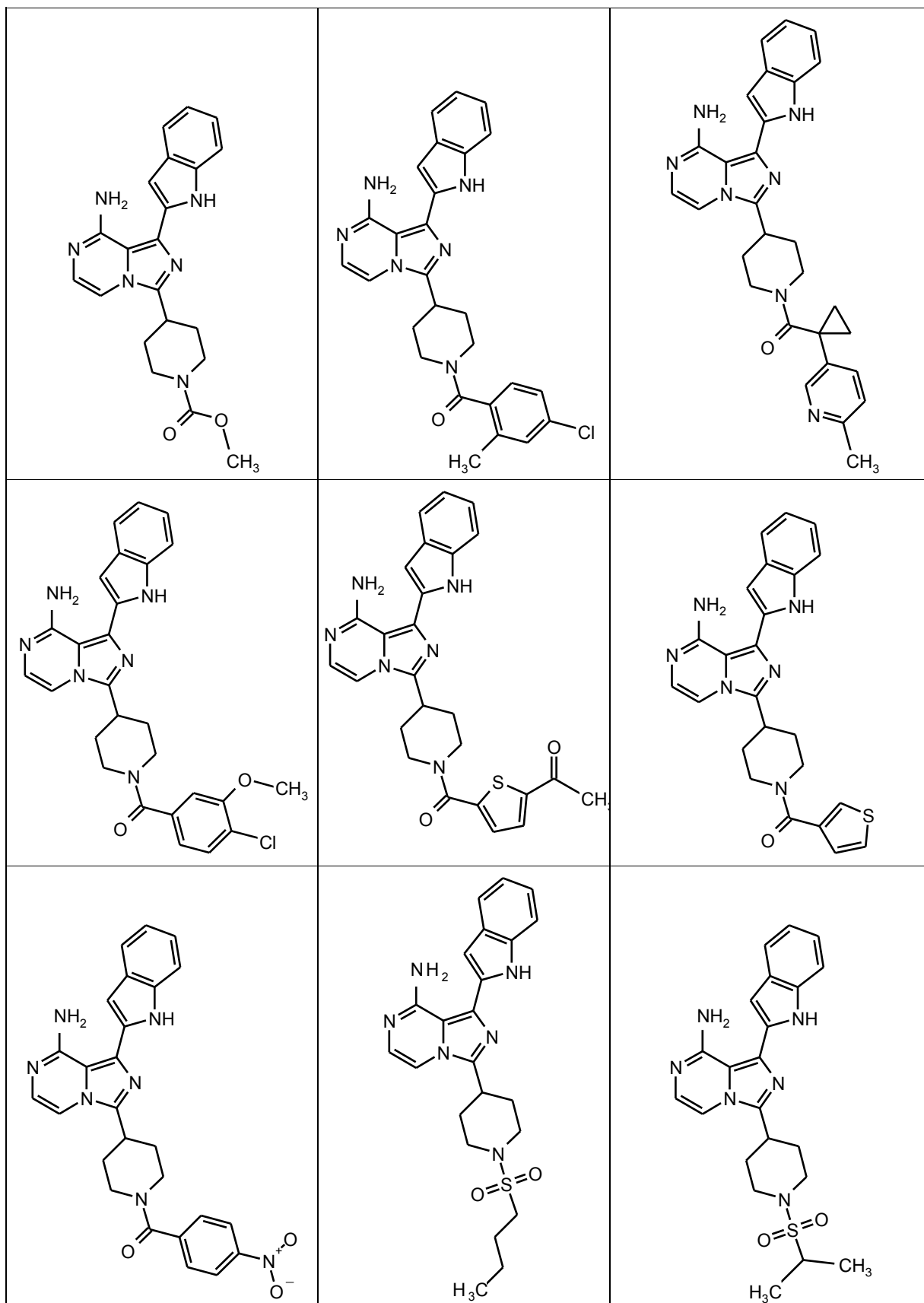
18



19

94070

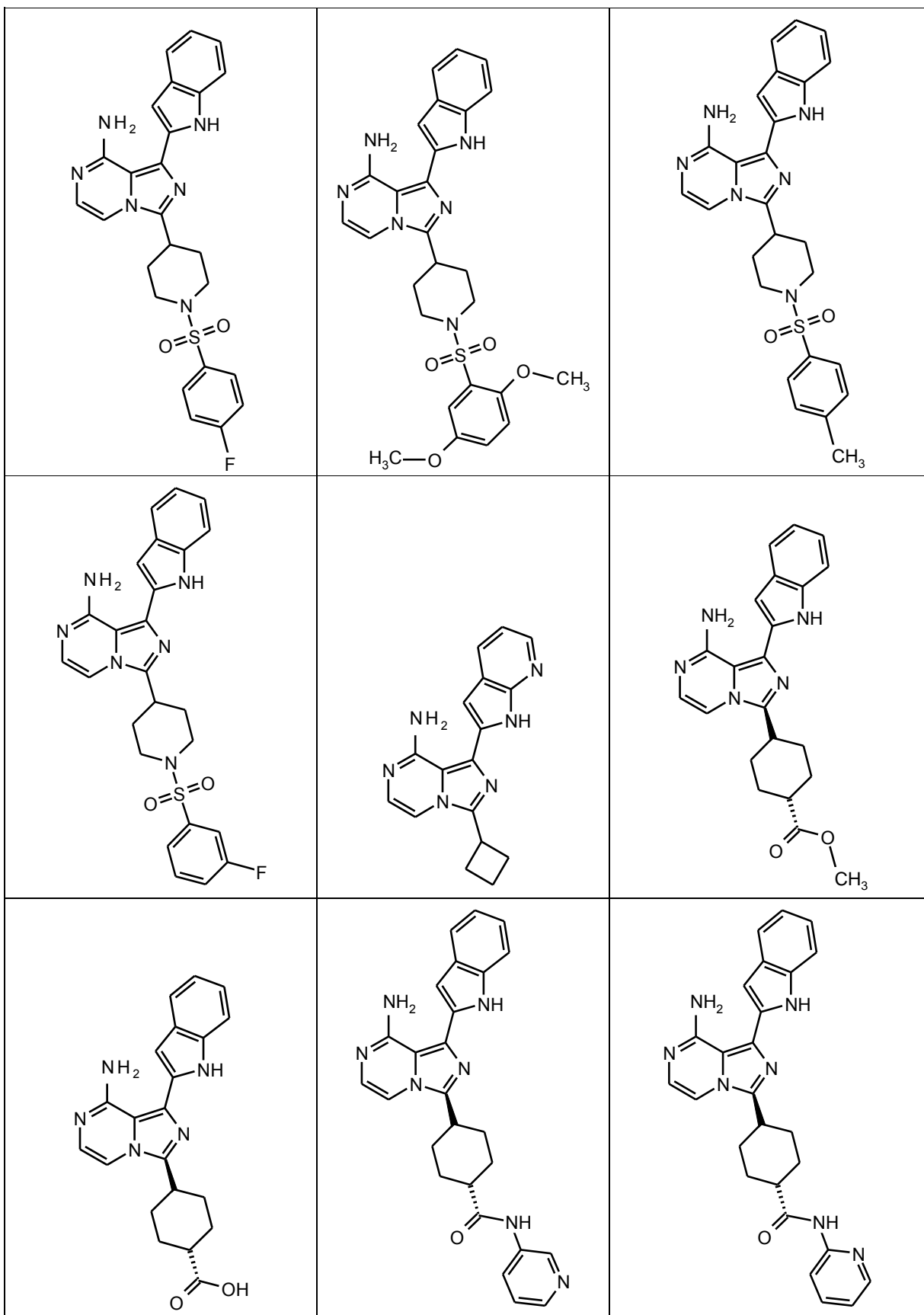
20



21

94070

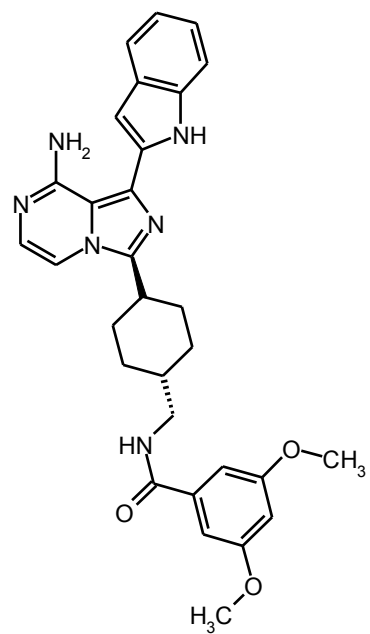
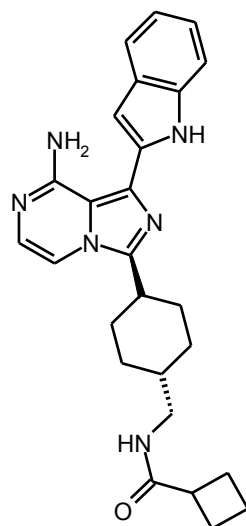
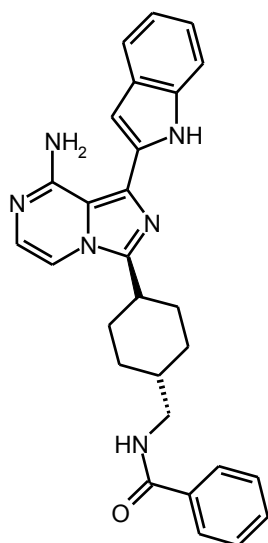
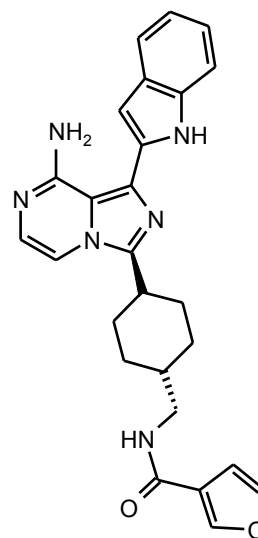
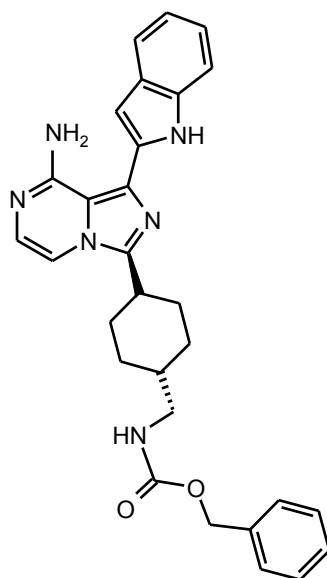
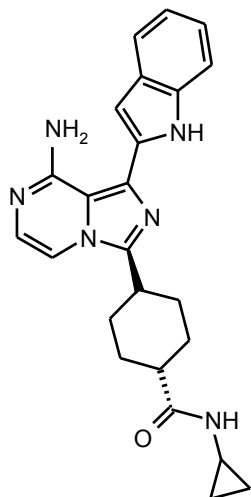
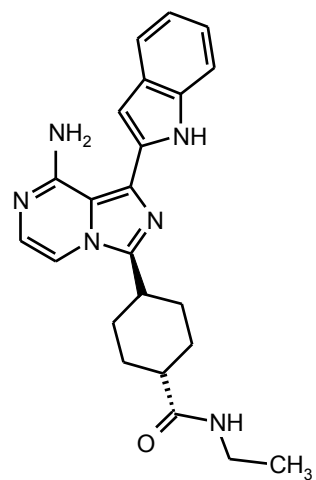
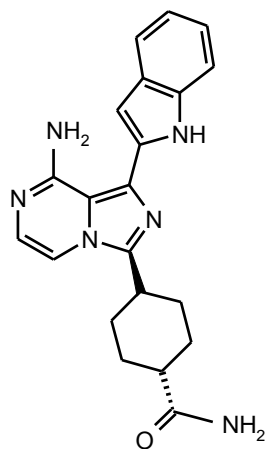
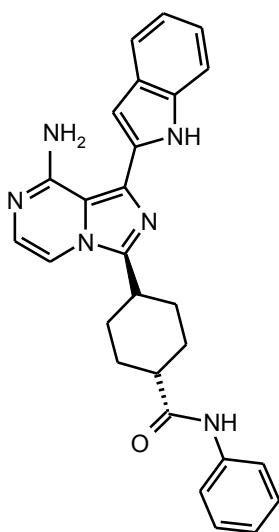
22



23

94070

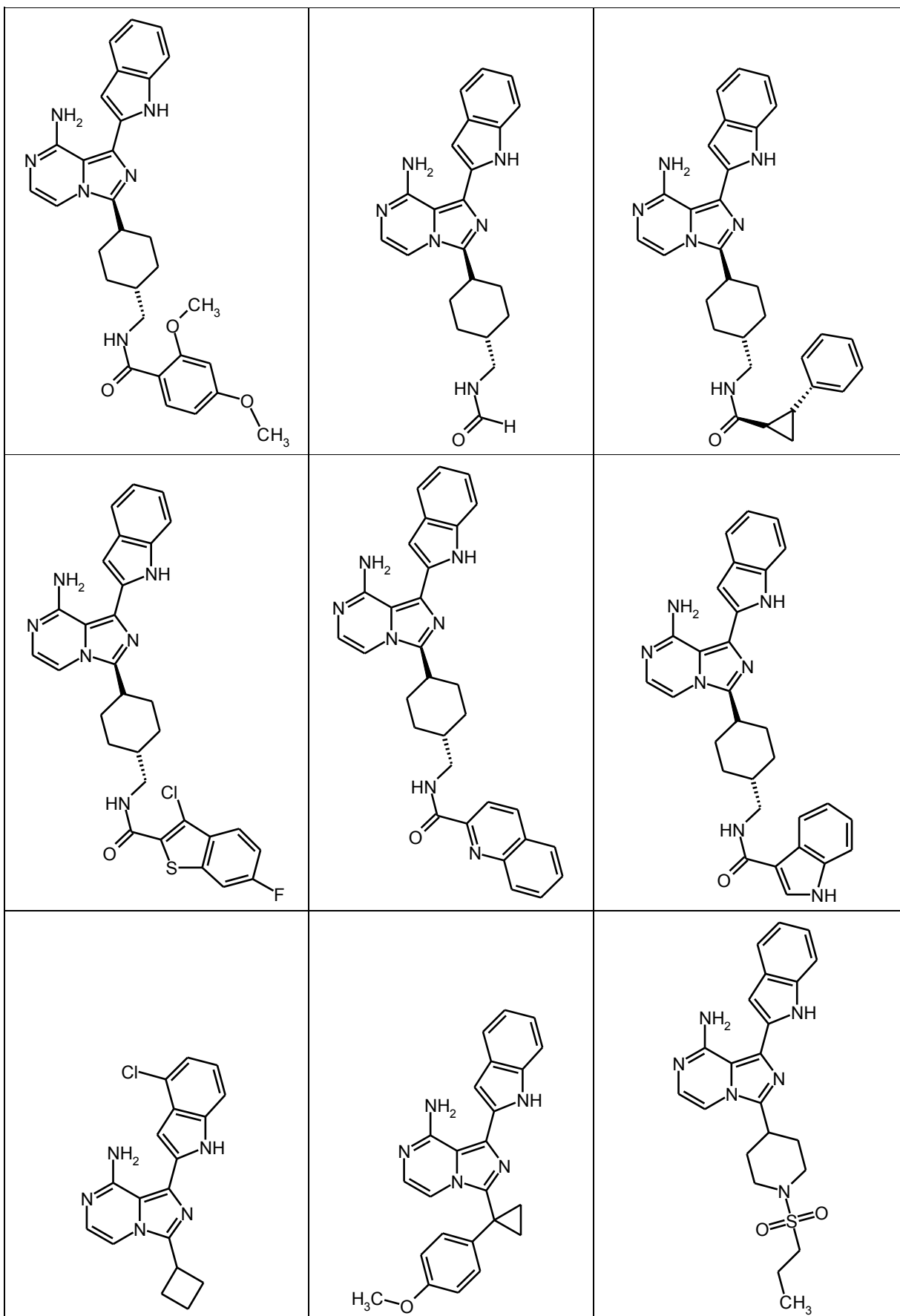
24



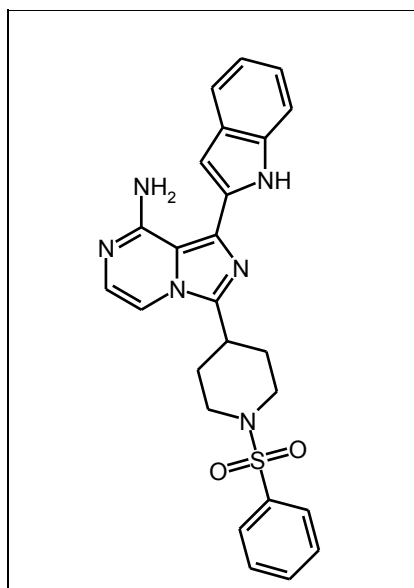
25

94070

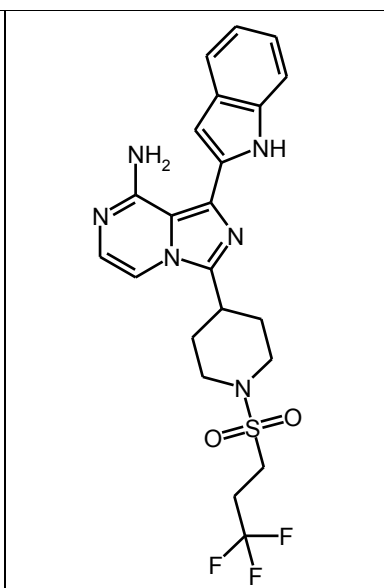
26



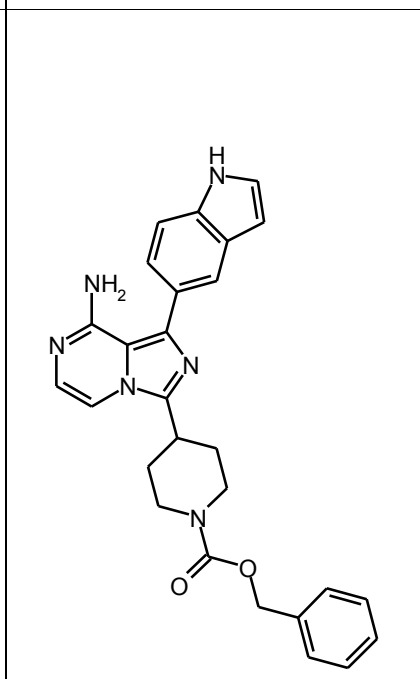
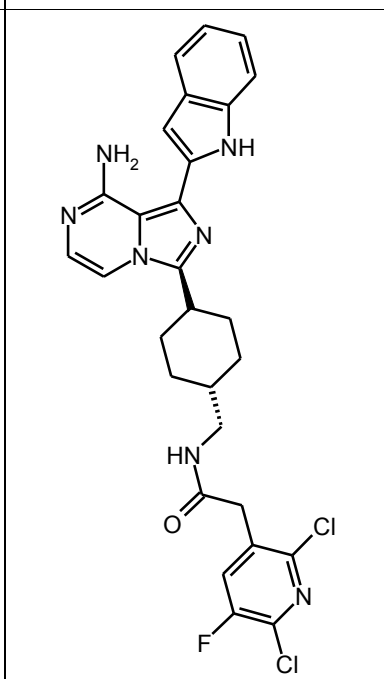
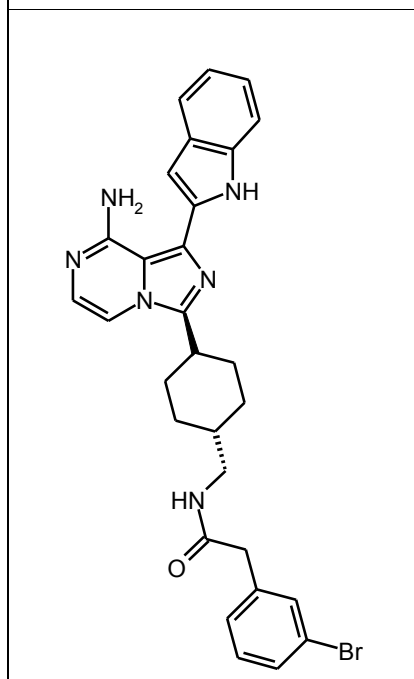
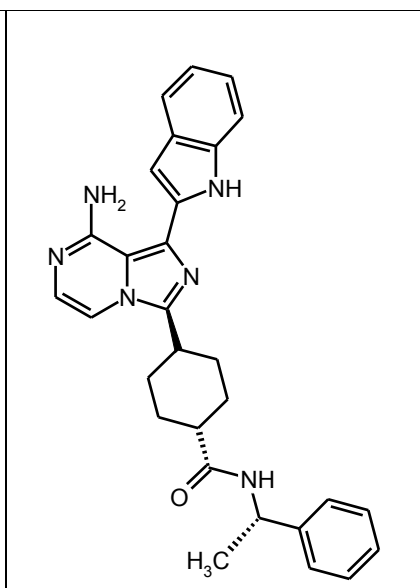
27



94070



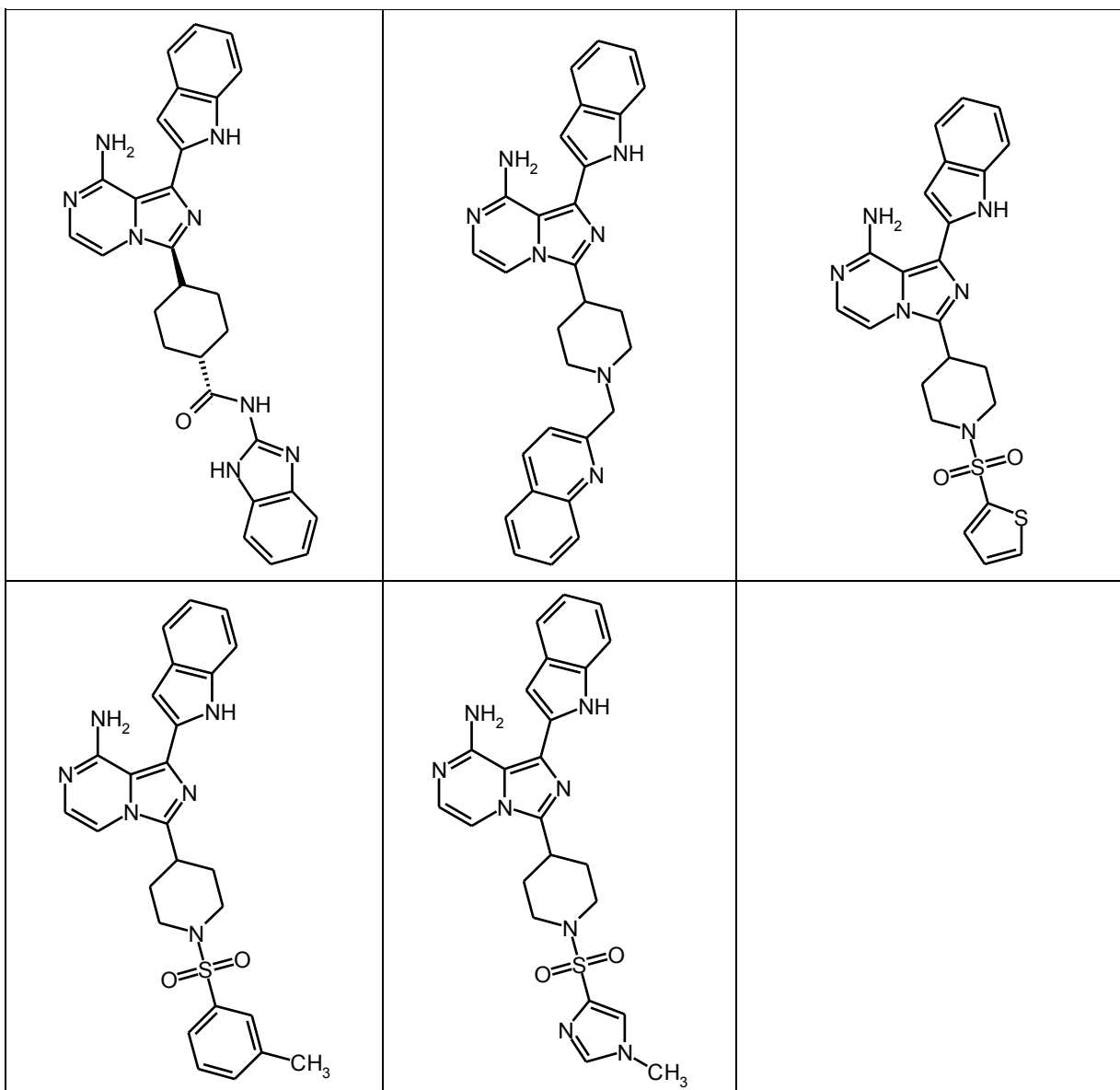
28



29

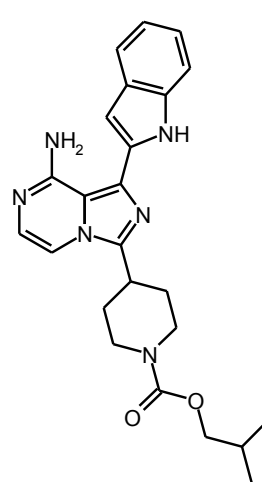
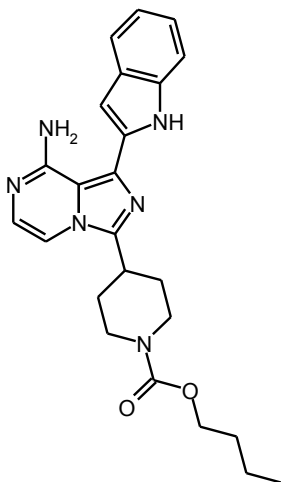
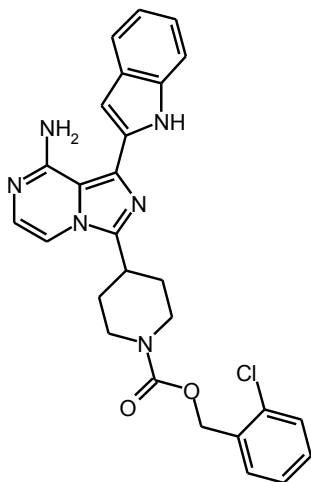
94070

30

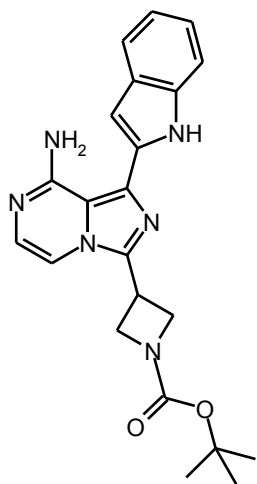


або її фармацевтично прийнятна сіль.

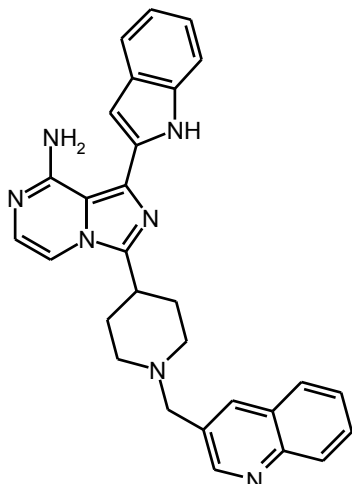
11. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що складається з



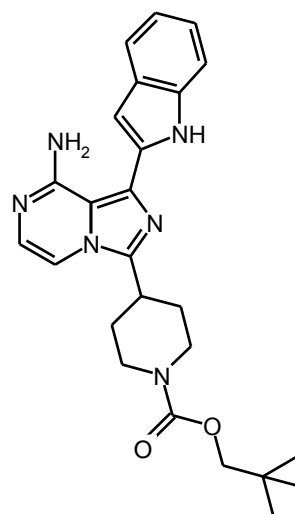
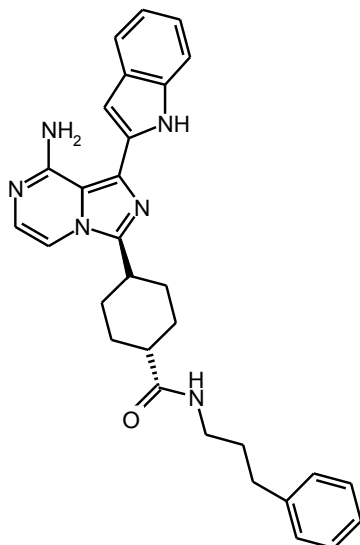
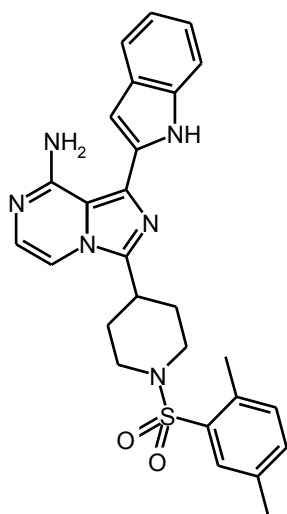
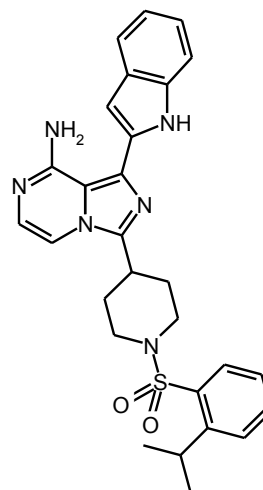
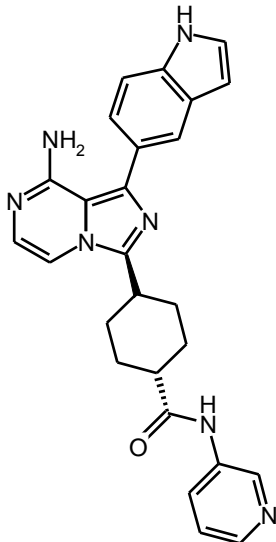
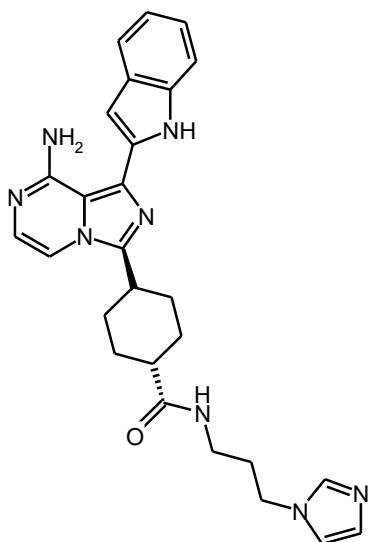
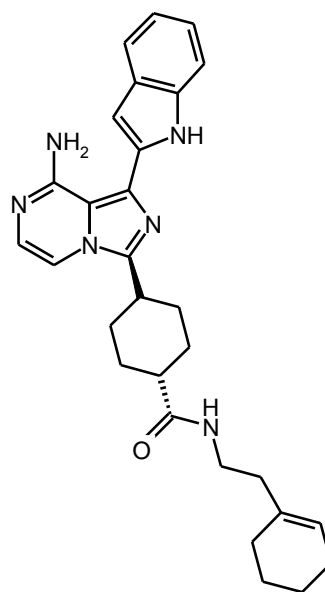
31



94070

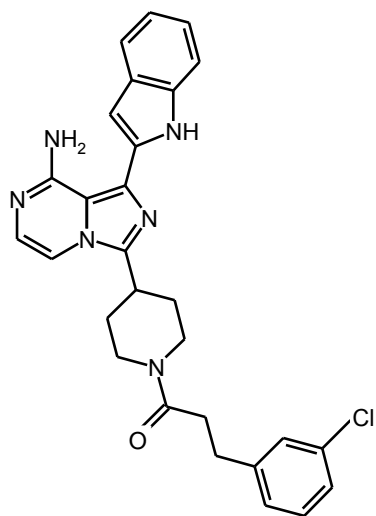


32

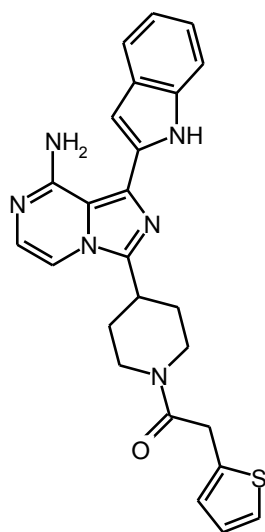




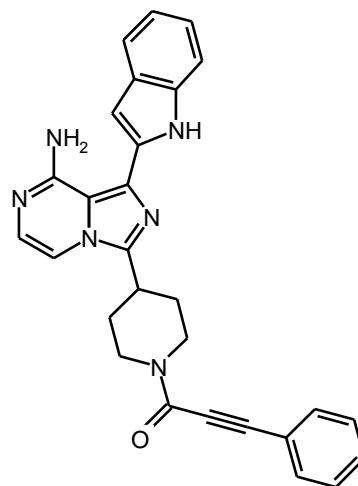
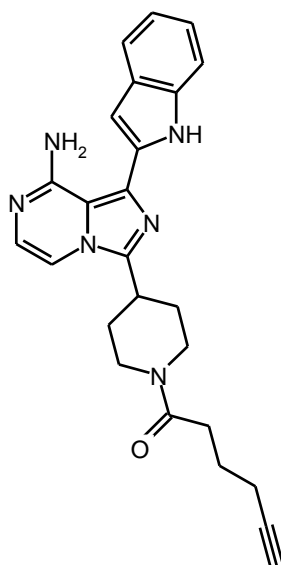
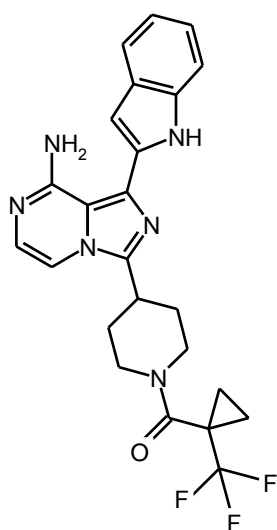
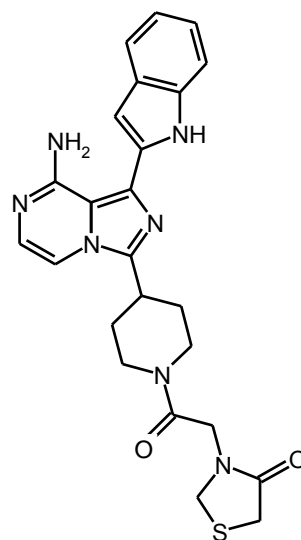
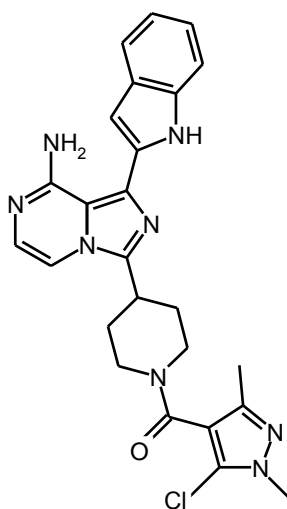
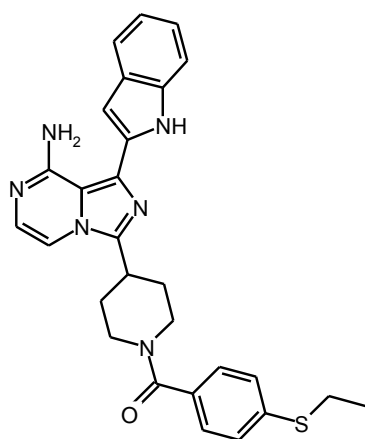
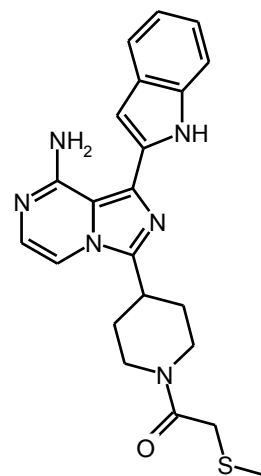
33



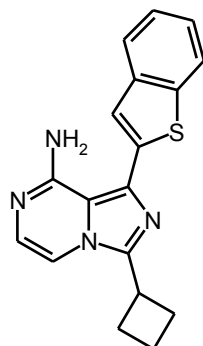
94070



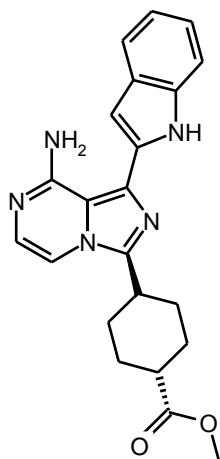
34



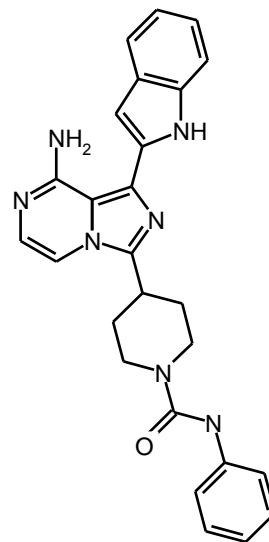
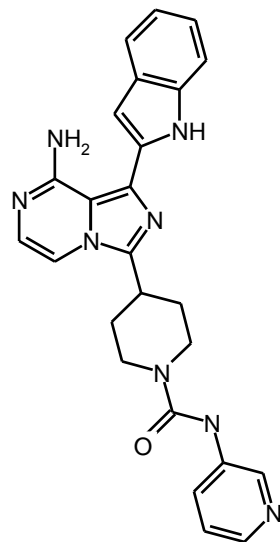
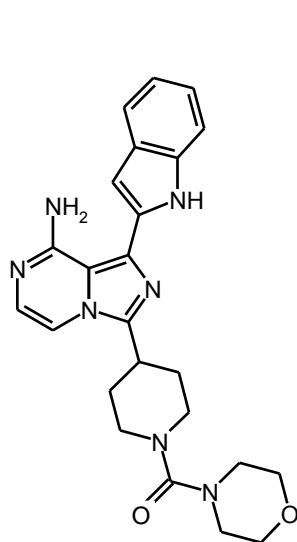
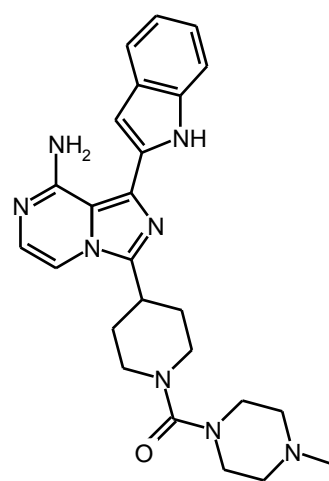
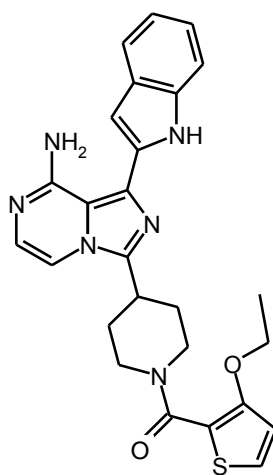
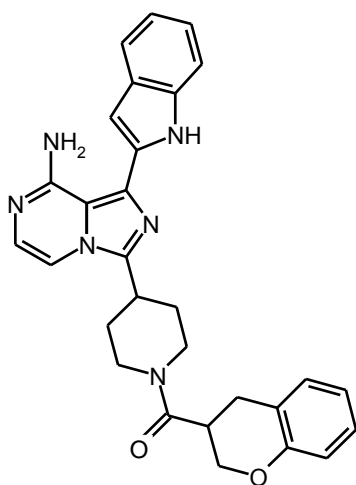
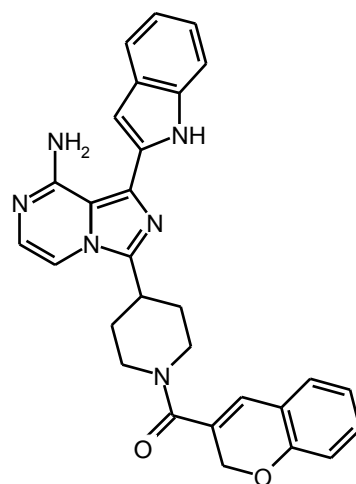
35



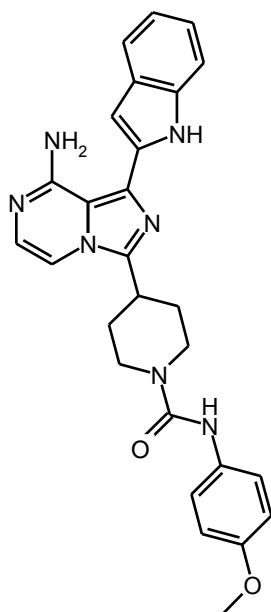
94070



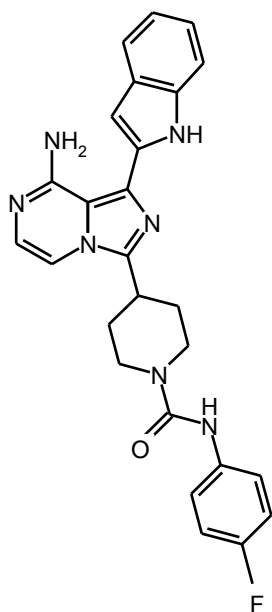
36



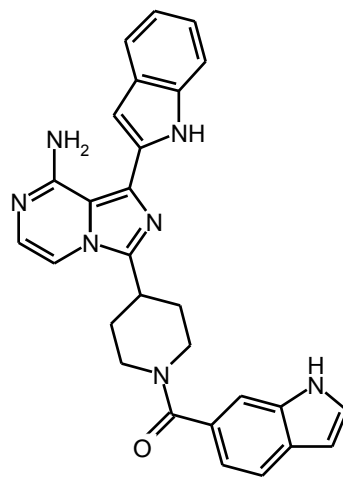
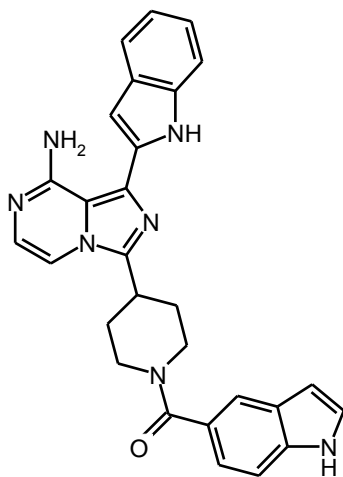
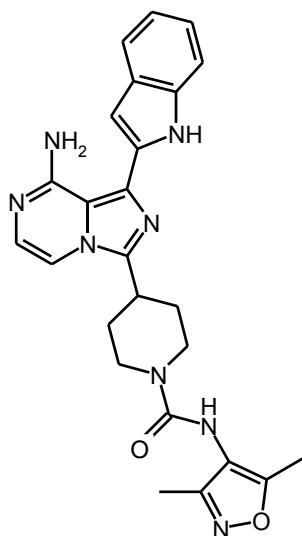
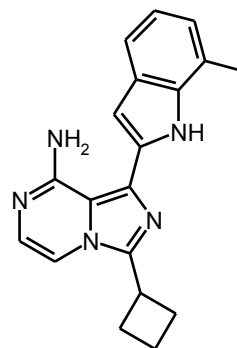
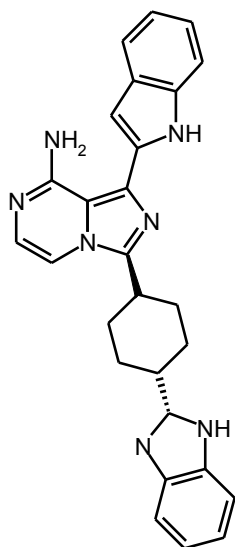
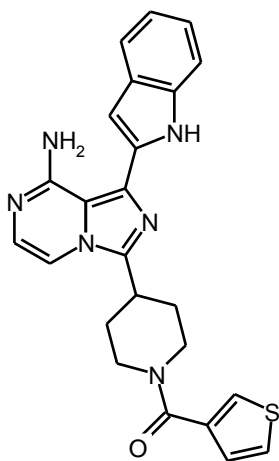
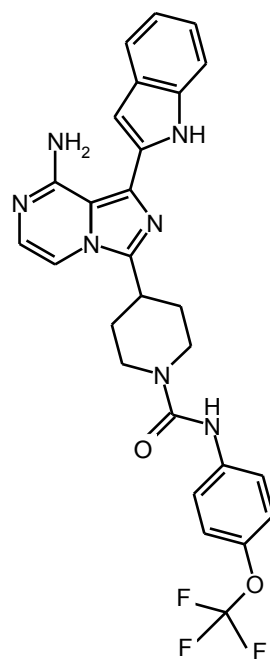
37



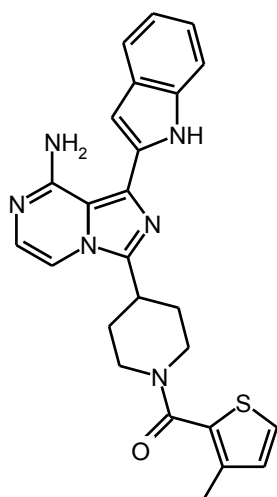
94070



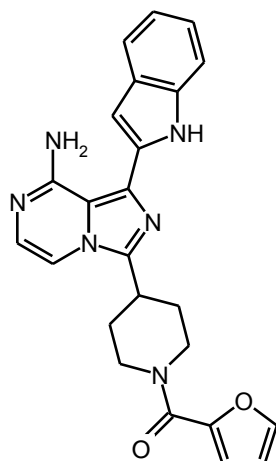
38



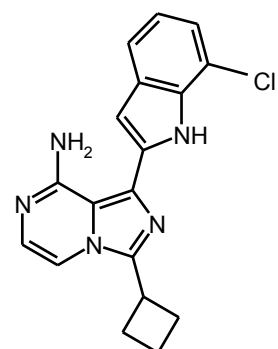
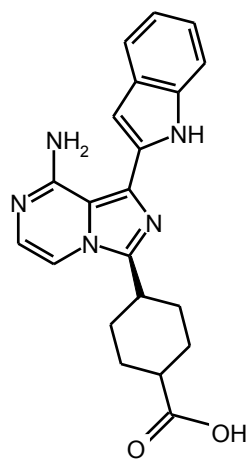
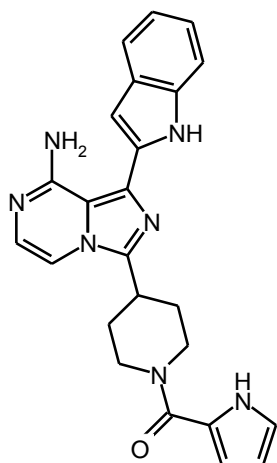
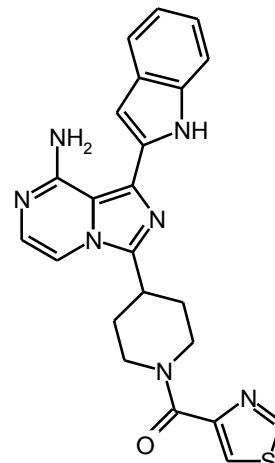
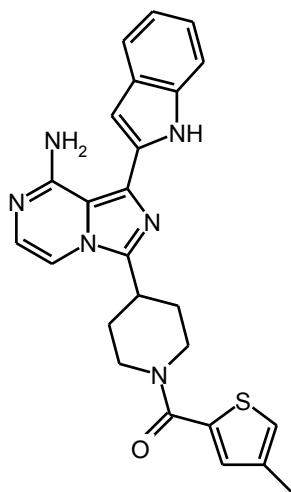
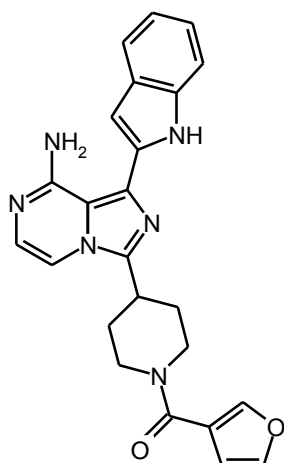
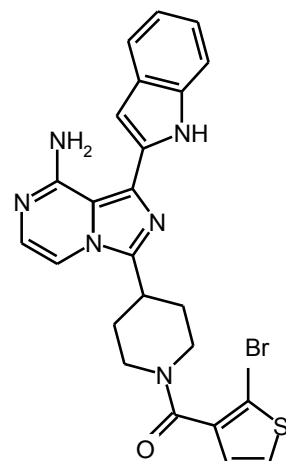
39



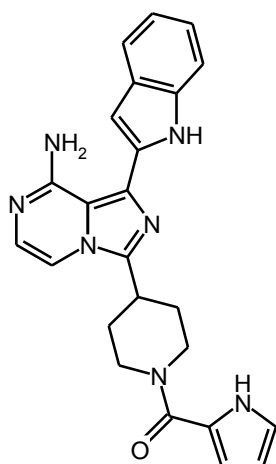
94070



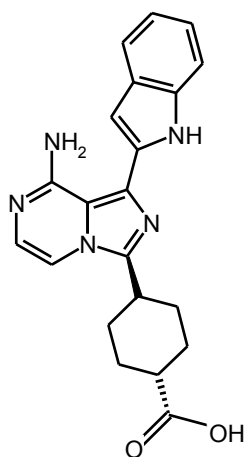
40



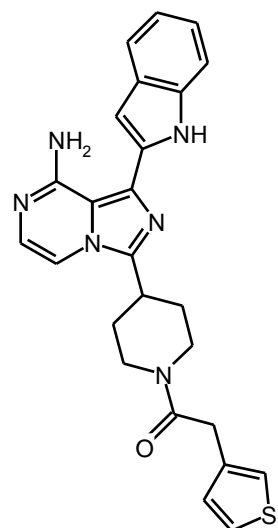
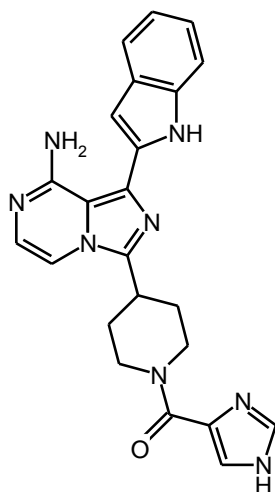
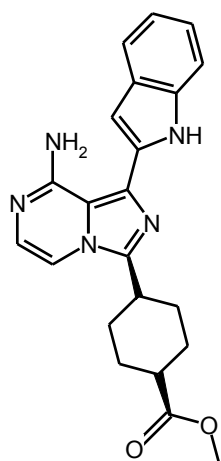
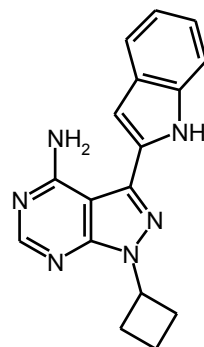
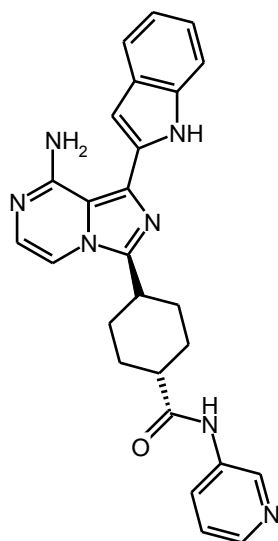
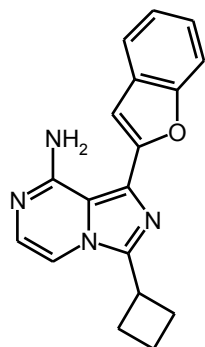
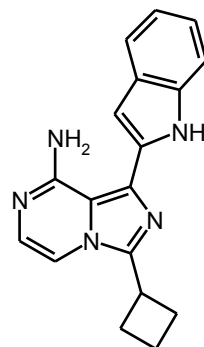
41

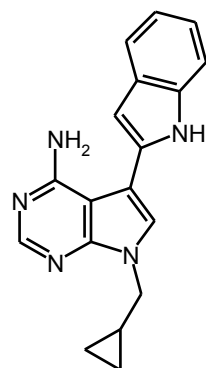
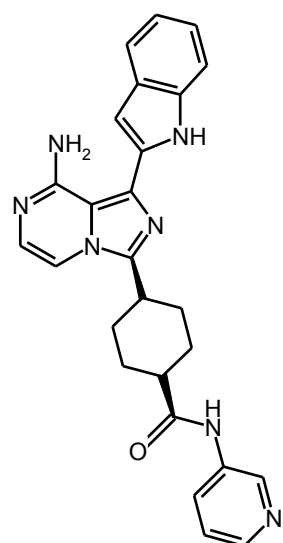
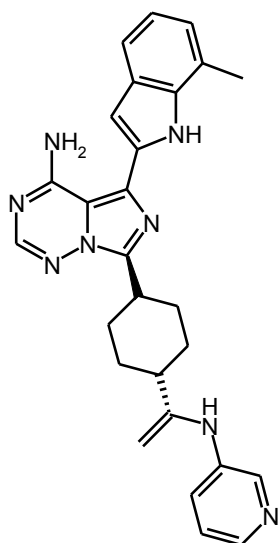
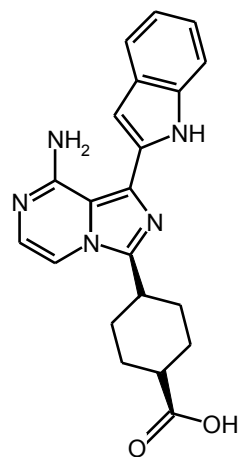
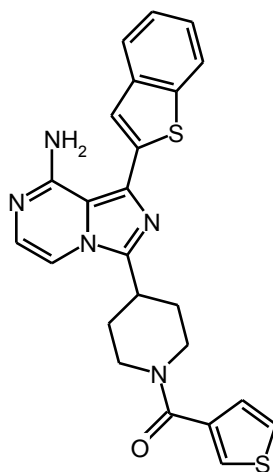
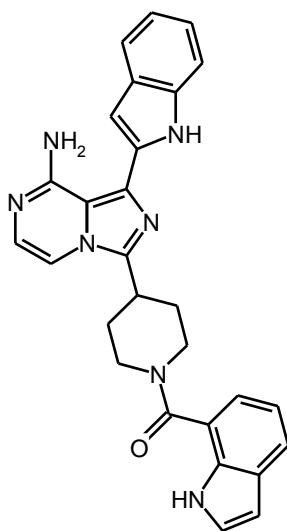


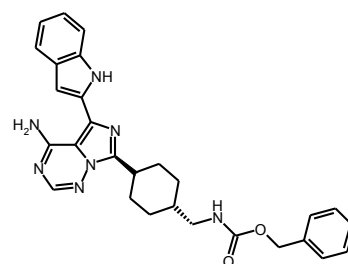
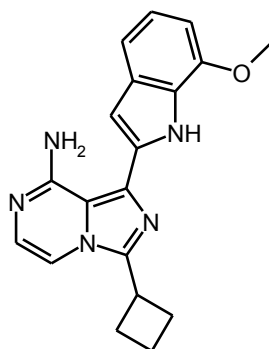
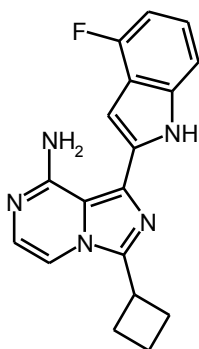
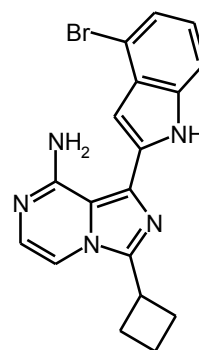
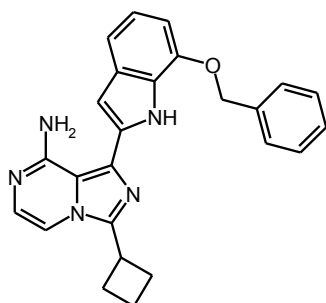
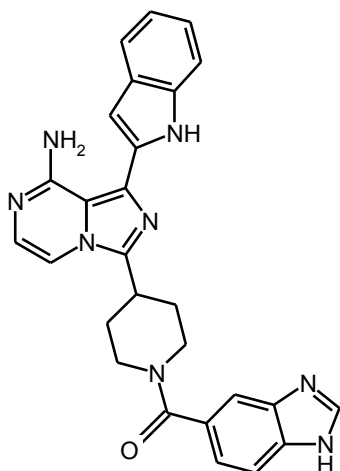
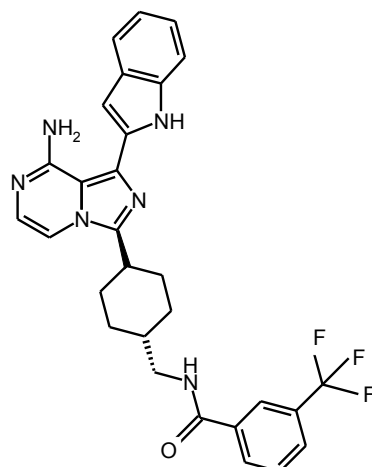
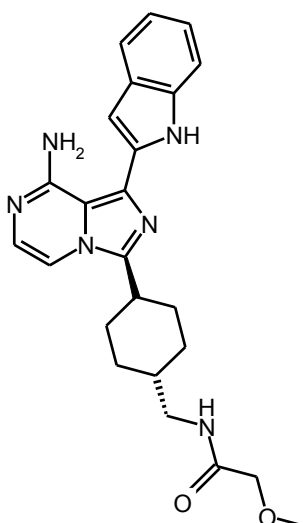
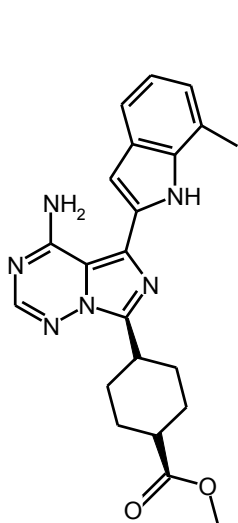
94070



42



Nc1nc2nc3ccccc3n2c1C4CCN(C4)C(=O)c5ccsc5Nc1nc2nc3c(ncn2c1C4CCN(C4)C(=O)c5c[nH]c6ccccc56)C5=CC=C6C(=C5)NNc1nc2nc(NC3CCCCN3C(=O)c4ccc5c(c4)sc6ccccc56)ncn2c1



або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Композиція, яка включає сполуку за будь-яким із пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

13. Композиція, яка включає сполуку за будь-яким із пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятну сіль і антинеопластичний, протипухлинний, антиангіогенний або хімотерапевтичний реагент.

14. Композиція, яка включає сполуку за будь-яким із пп. від 1-13 або її фармацевтично прийнятну сіль і цитотоксичний або інгібуючий ангіогенез протиракковий терапевтичний агент.

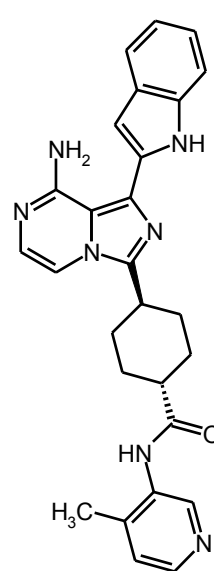
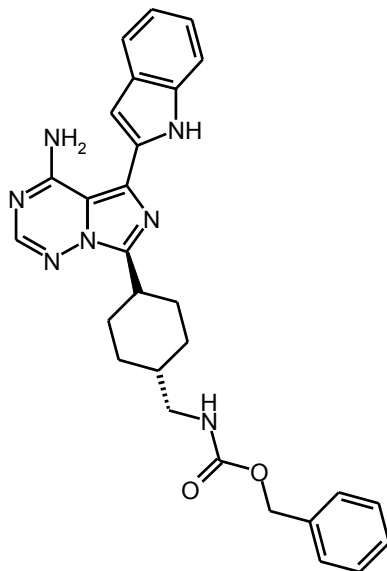
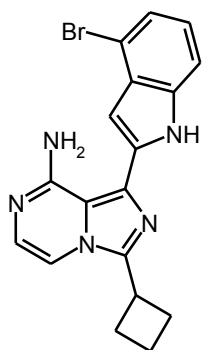
15. Спосіб лікування гіперпроліферативних порушень, який передбачає стадію введення ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятної солі.

16. Спосіб лікування за п. 15, який **відрізняється** тим, що гіперпроліферативними порушеннями є рак молочної залози, рак легенів, недрібноклітинний рак легенів, рак нирок, карцинома клітин нирок, рак простати, рак крові, рак печінки, рак яєчників, рак щитовидної залози, рак ендометрія, рак шлунково-кишкового тракту, лімфома, карцинома клітин нирок, лімфома клітин кори головного мозку або рак ендометрія.

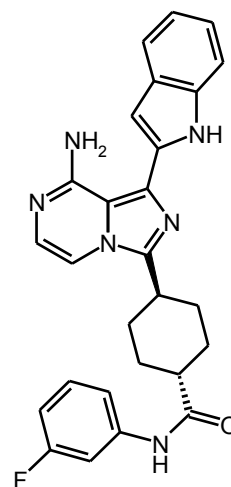
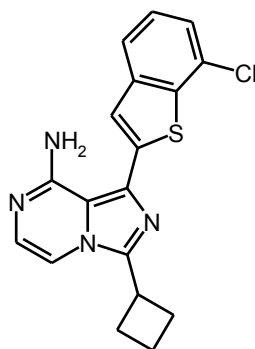
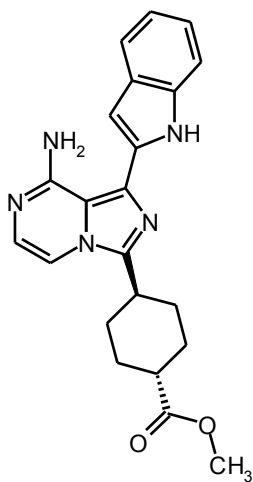
17. Спосіб лікування ревматоїдного артриту, синдрому гартроми, відторгнення трансплантатів, атеросклерозу, ВБК, розсіяного склерозу або захворювань пов'язаних із пригніченням імунітету,

який включає стадію введення ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятної солі.

18. Сполука за п. 1, яка складається з:



Chiral

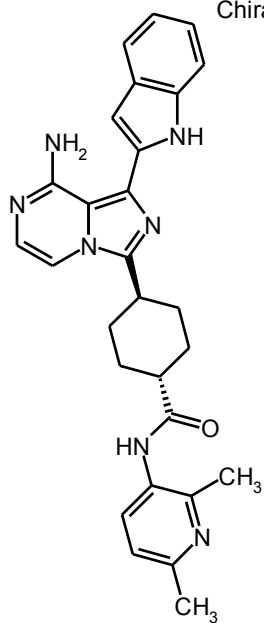


Chiral

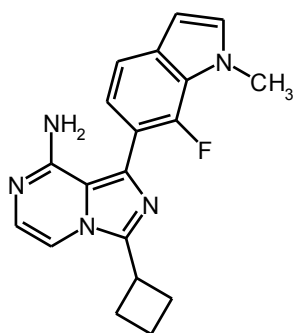


49

Chiral

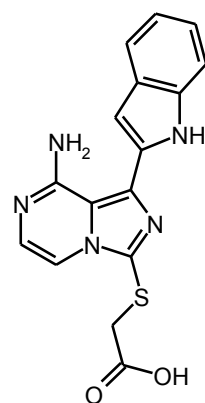
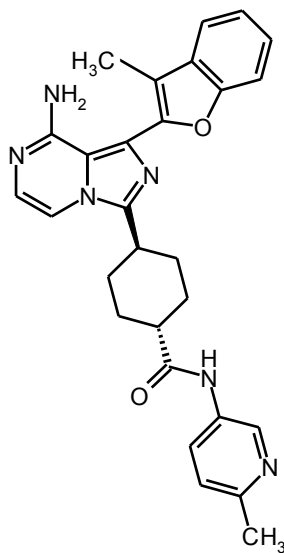
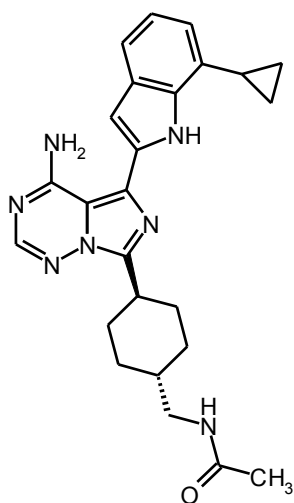
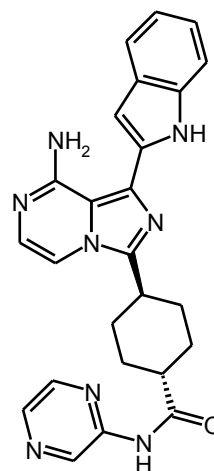


94070

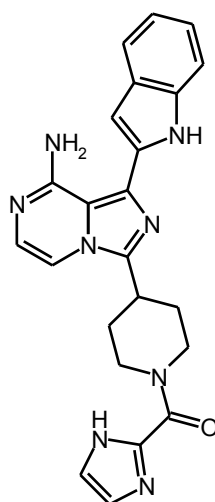
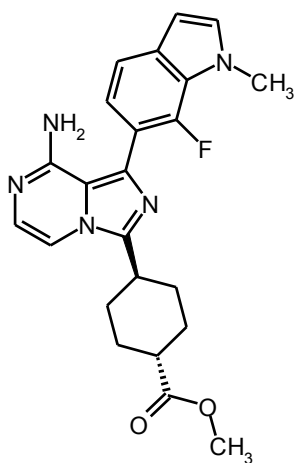
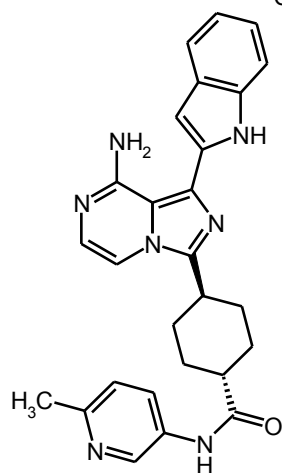


50

Chiral



Chiral



Nc1nc2nc(NC(=O)[C@H]3CCCC[C@H]3c4nc5c(c2n4)c6ccccc6OC(F)(F)F)c5n1Cc1cc(NC(=O)[C@H]2CCCC[C@H]2c3nc4c(c[nH]4C5=CC=CC=C5C=C5)nc6cncn6c7[nH]cnc37)ccn1

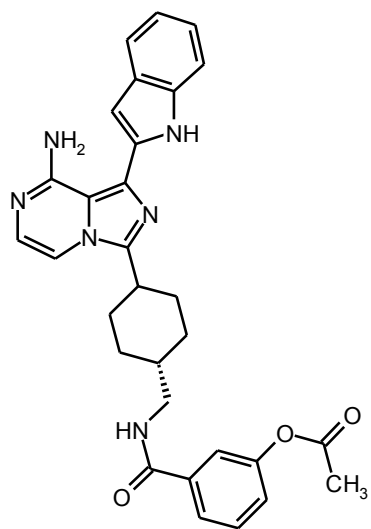
Chemical structures of two compounds, 1 and 2, used in the synthesis of 3. Compound 1 is a complex molecule featuring a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core, a piperidine ring, and a thienothiopyran moiety. Compound 2 is a similar molecule, but with a different substitution pattern on the thiopyran ring.

Cc1ccc2[nH]c(c2c1)c3nc(cc4ncc(N)nc34)C5CCN(C5)C(=O)c6ccc(s6)

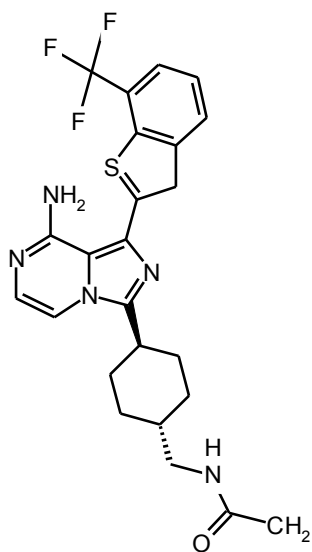
19. Сполука за п. 1, яка складається з

CCN1C(=O)N(C)CC1C2CCN(C2)C3C(N)C4=CC=C(C=C4)C=C3C5=NC6=NC=NC(=N6)N=C5N

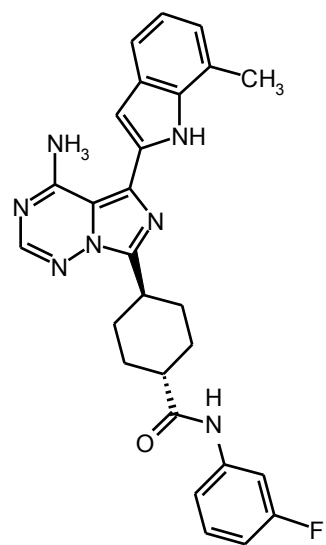
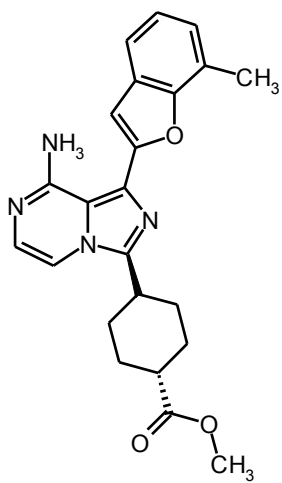
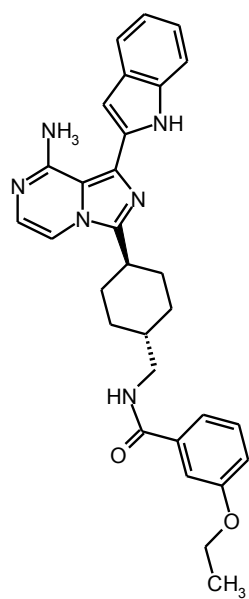
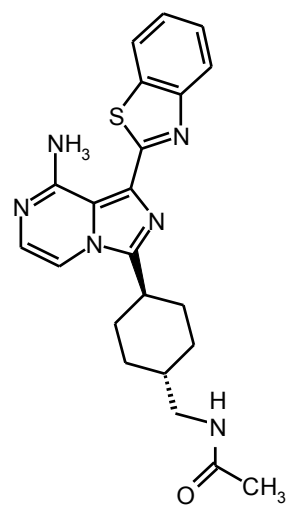
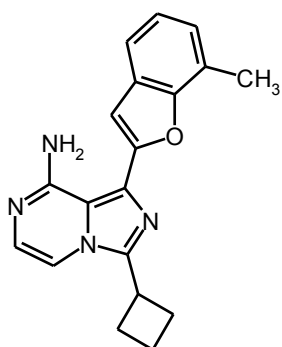
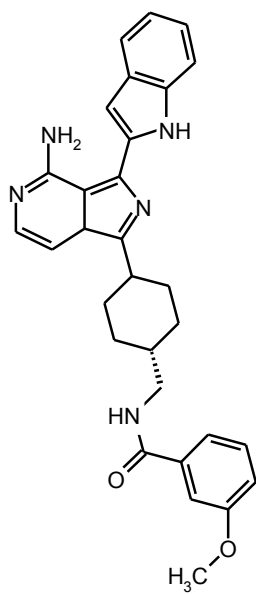
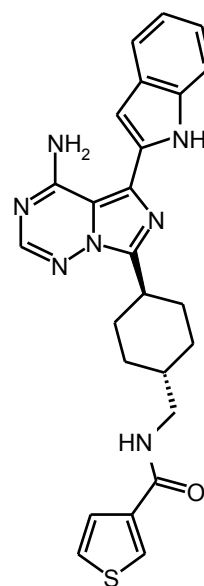
53



94070

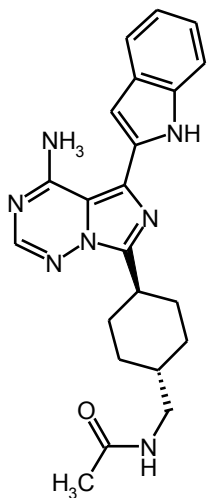


54



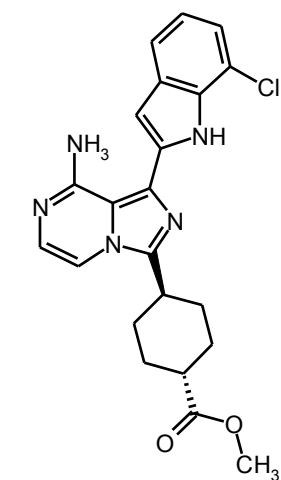
55

Chiral

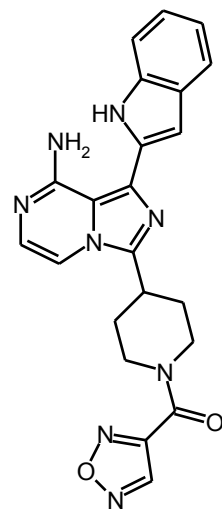
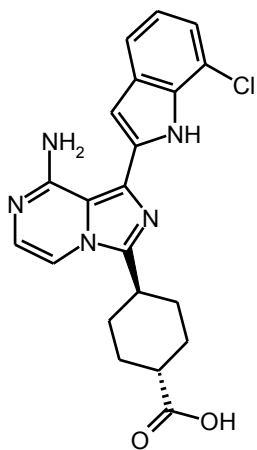
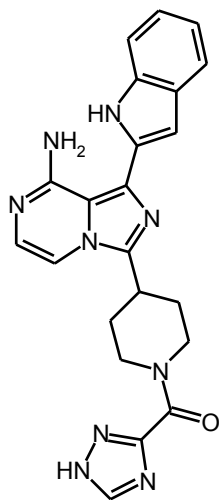
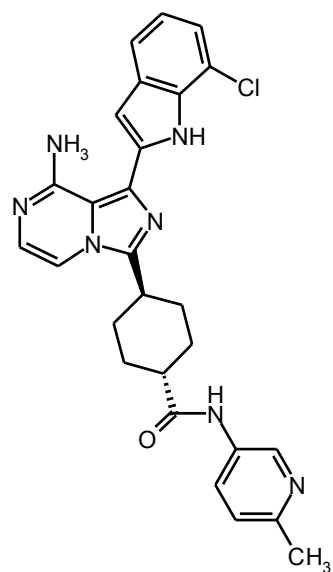


94070

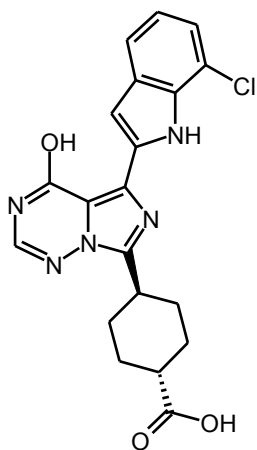
Chiral



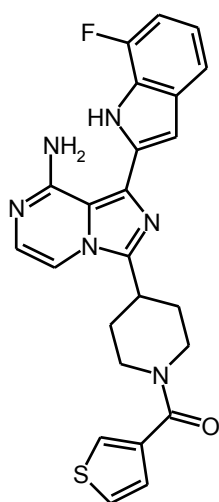
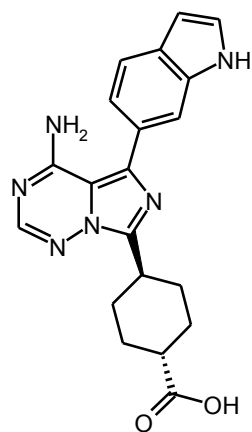
56



Chiral

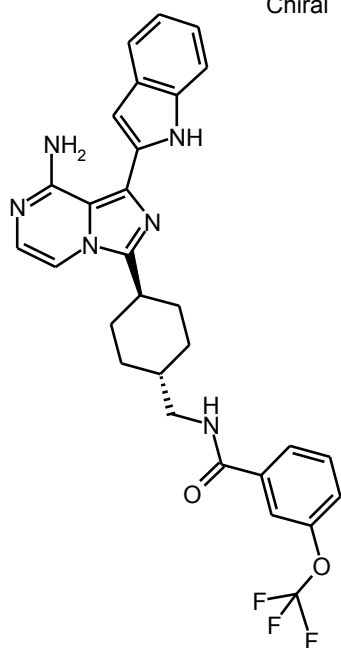


Chiral

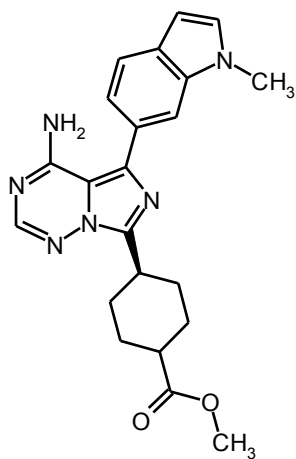


57

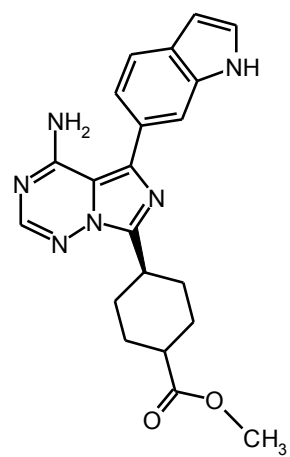
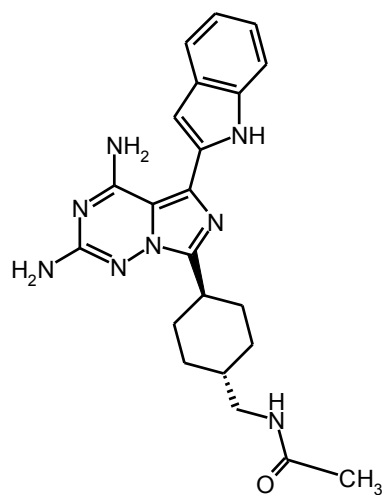
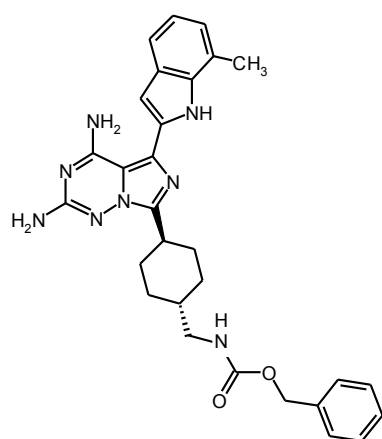
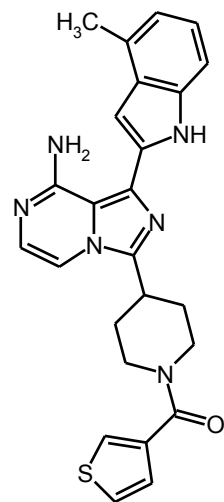
Chiral



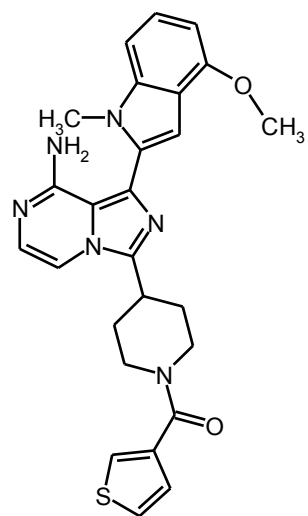
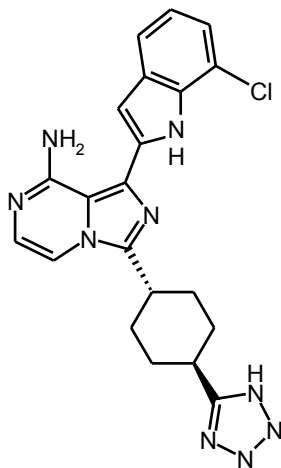
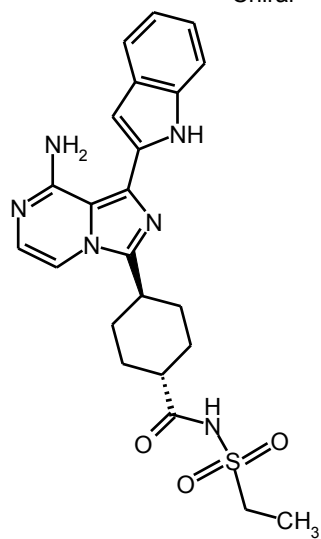
94070



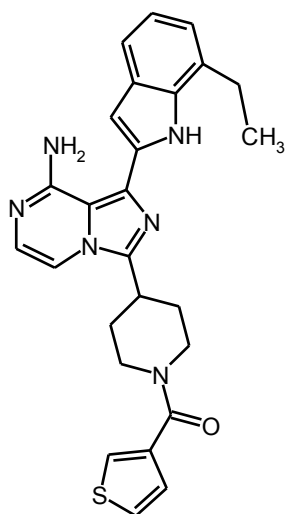
58



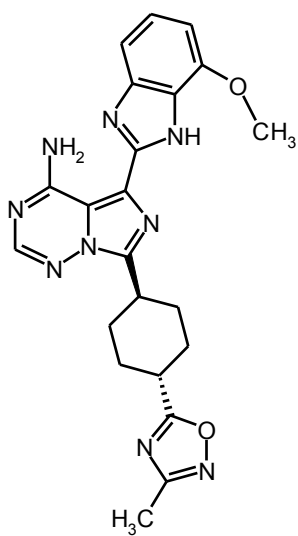
Chiral



59

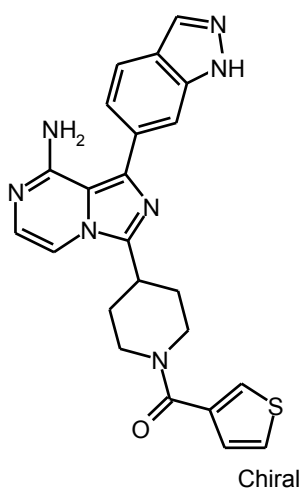
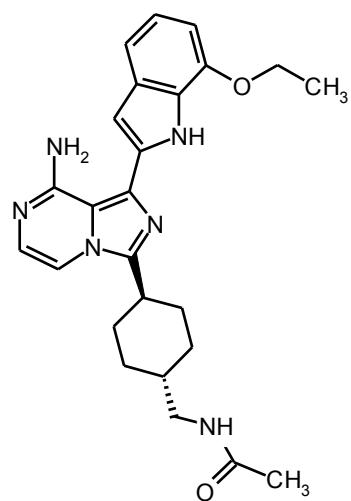


94070

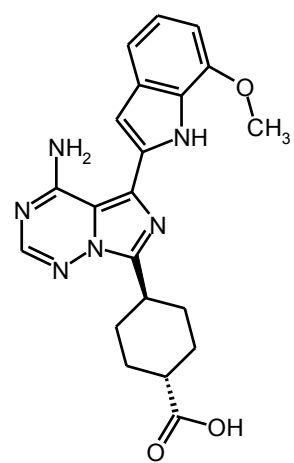
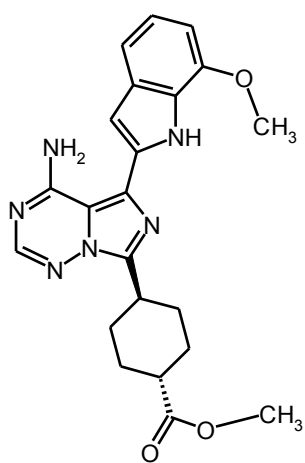
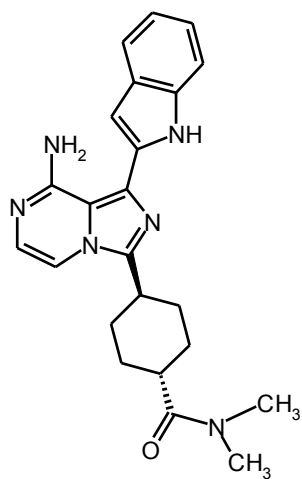
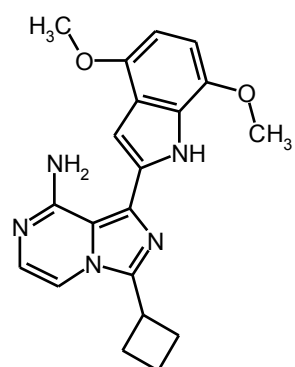
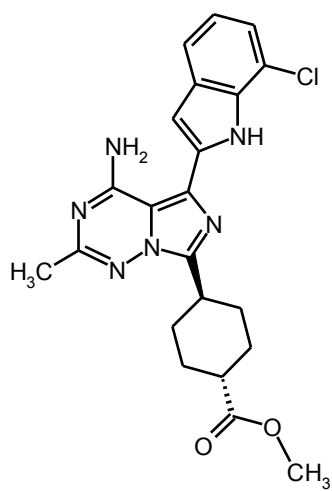


60

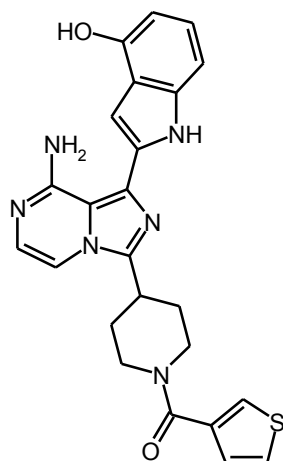
Chiral



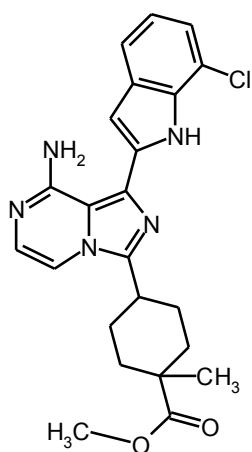
Chiral



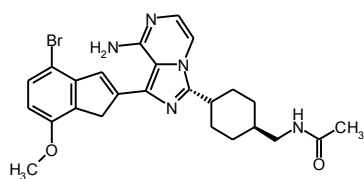
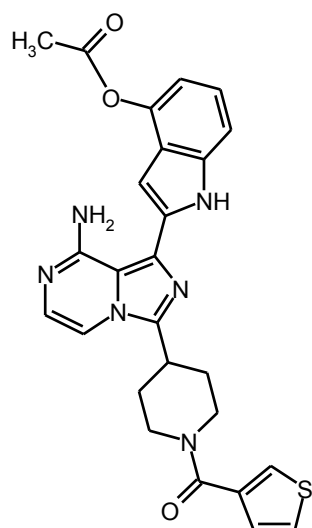
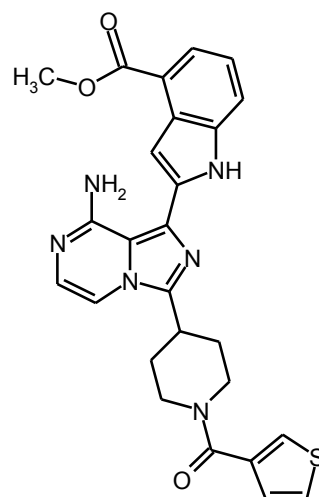
61



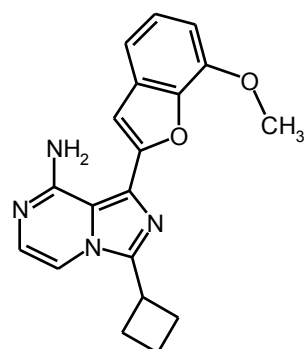
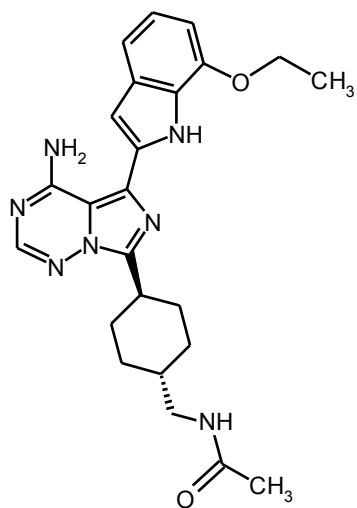
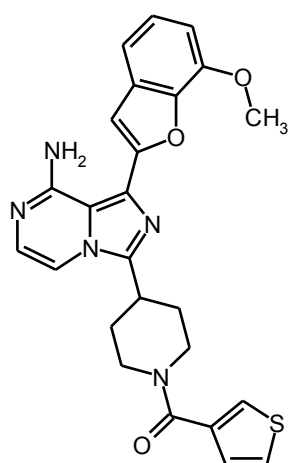
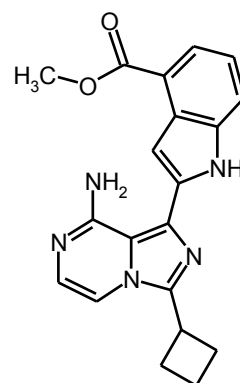
94070



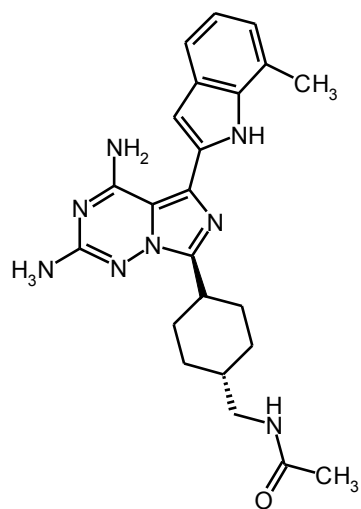
62



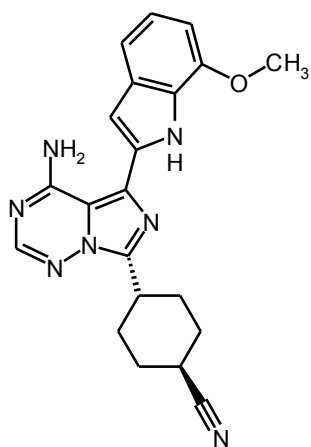
Chiral



63

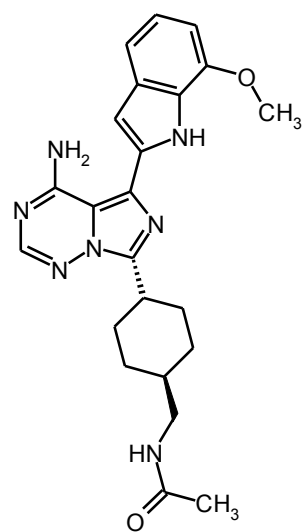
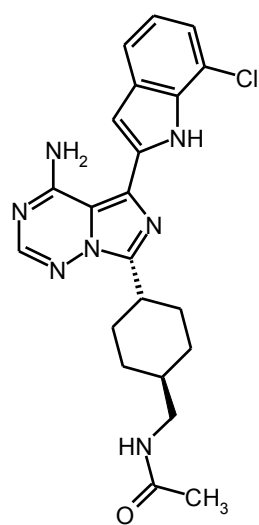
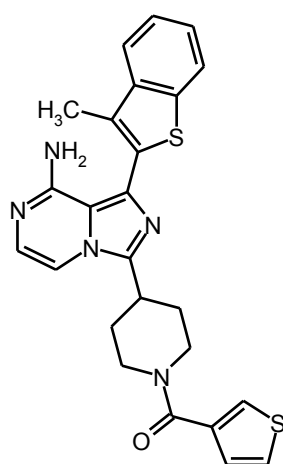
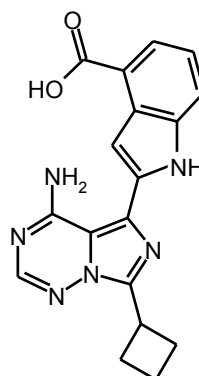
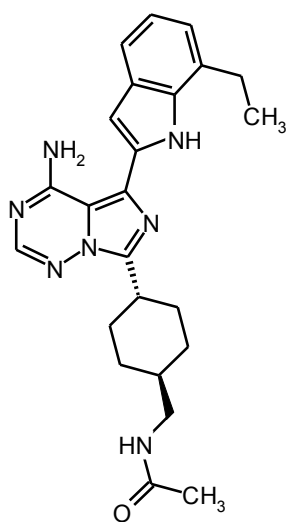
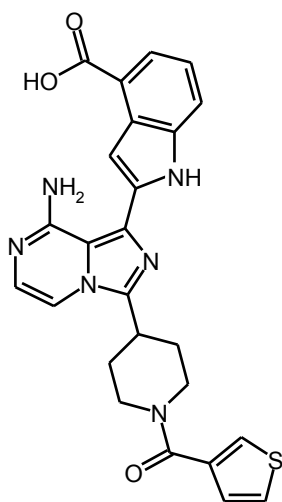
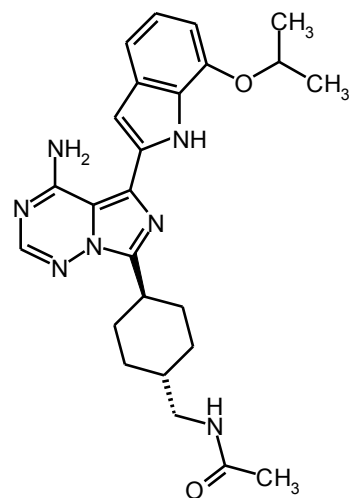


94070



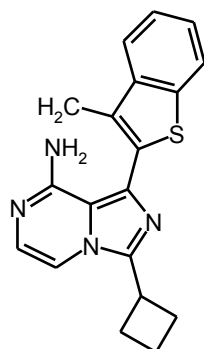
64

Chiral

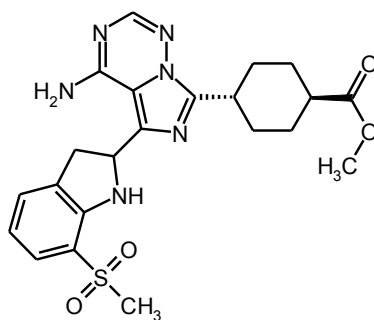




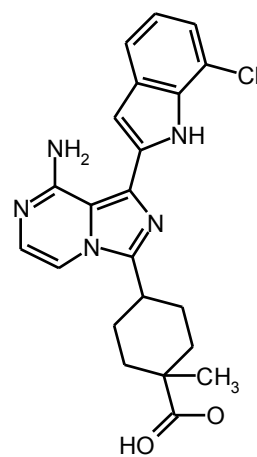
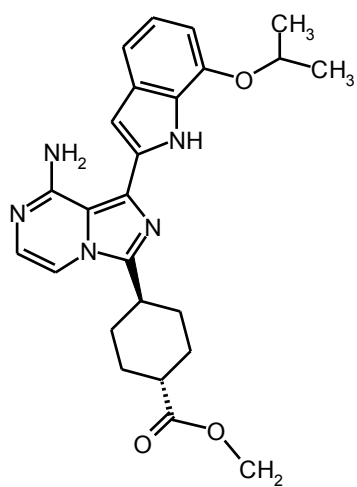
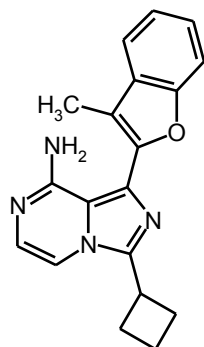
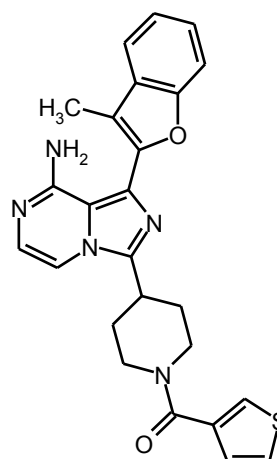
65



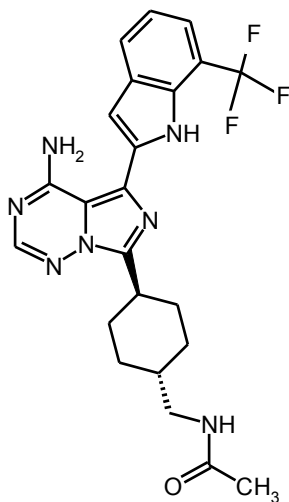
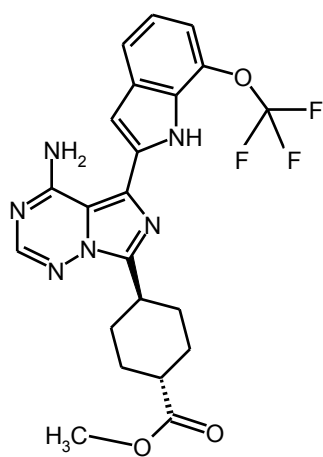
94070



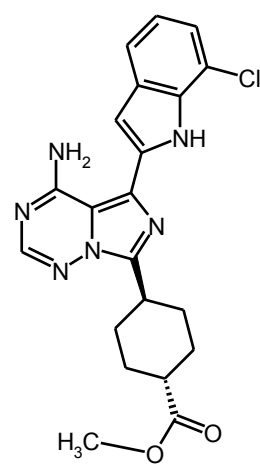
66



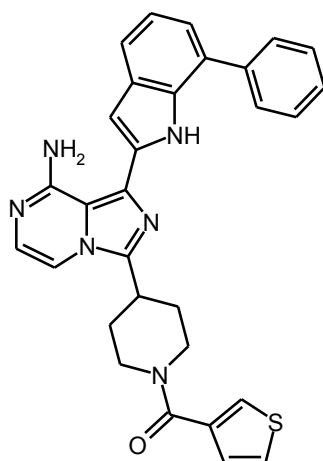
Chiral



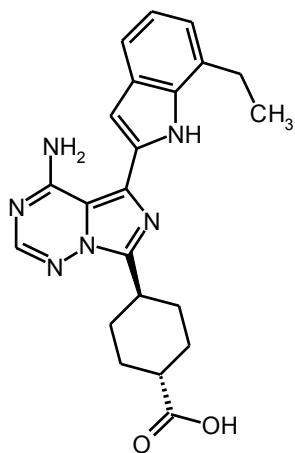
Chiral



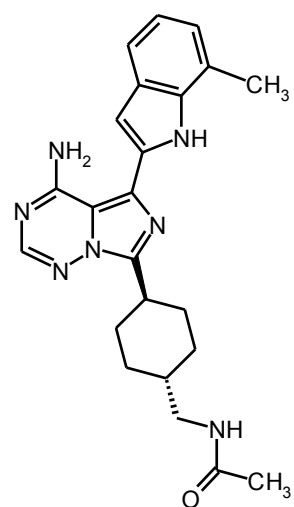
67



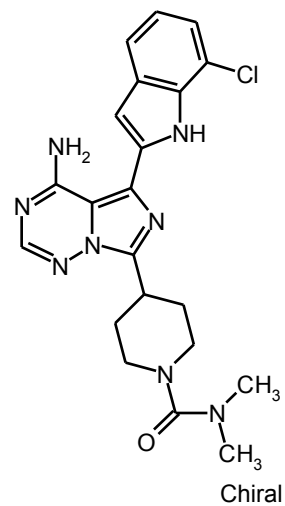
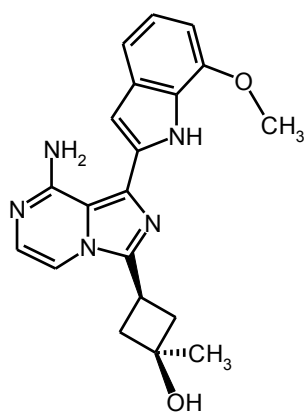
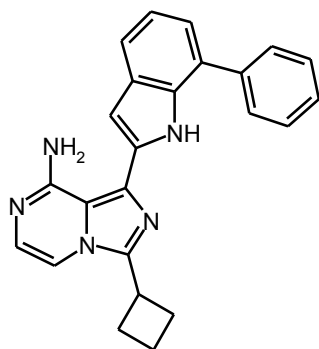
94070



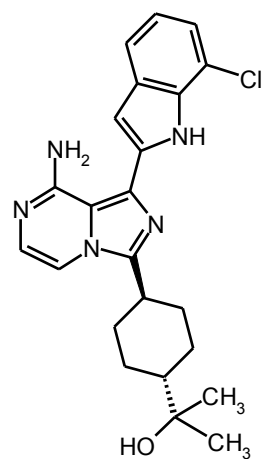
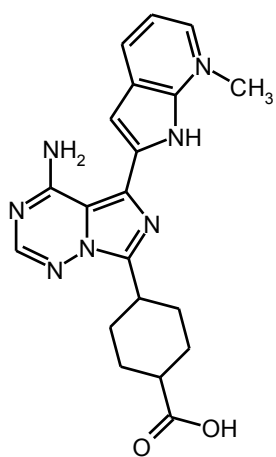
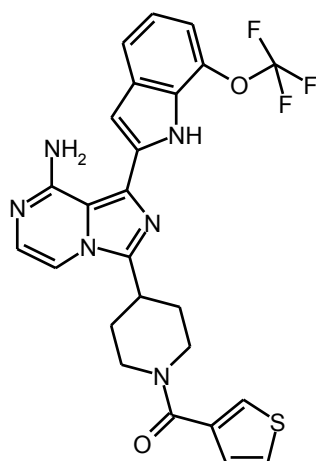
68



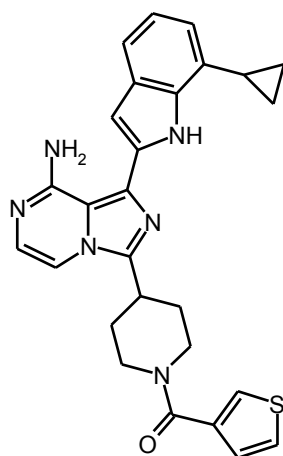
Chiral



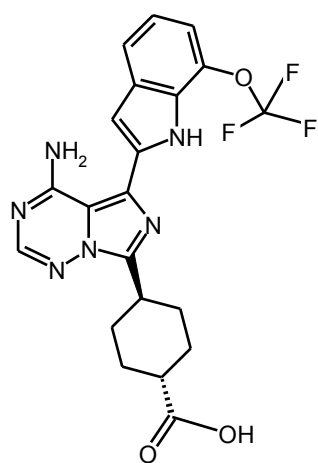
Chiral



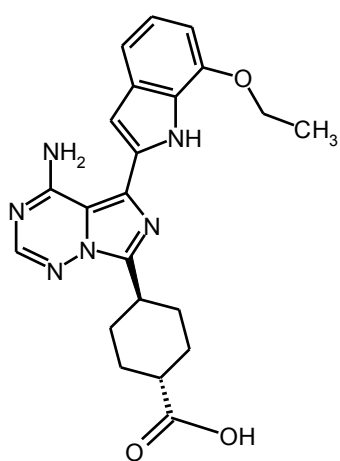
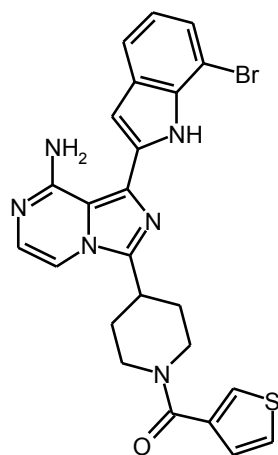
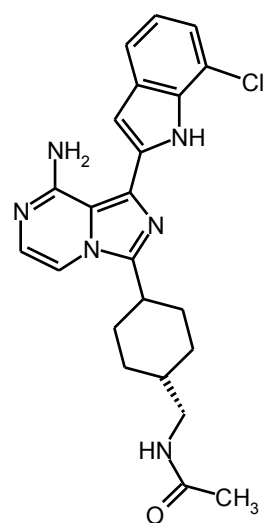
69



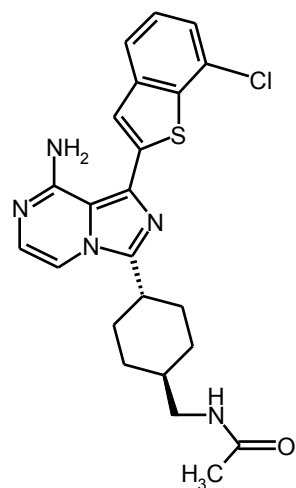
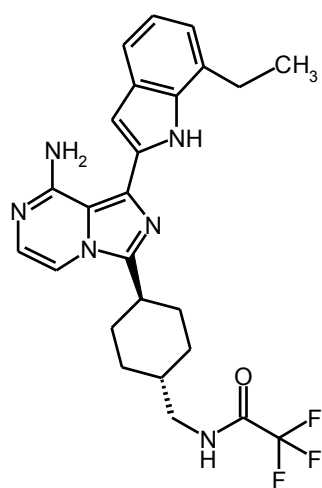
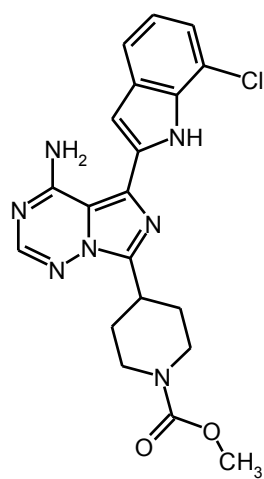
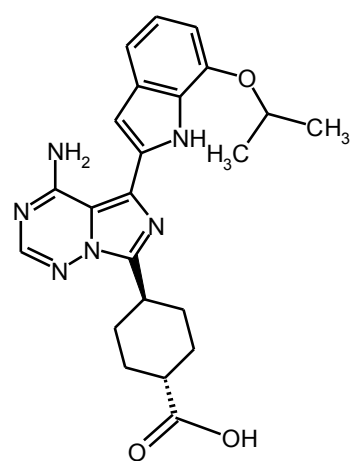
94070



70

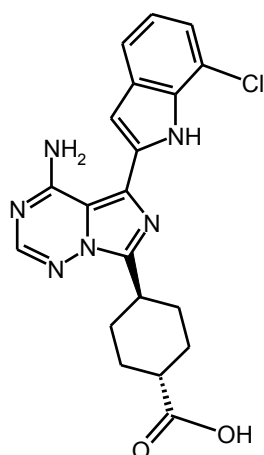


Chiral

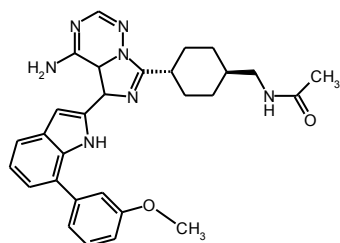


71

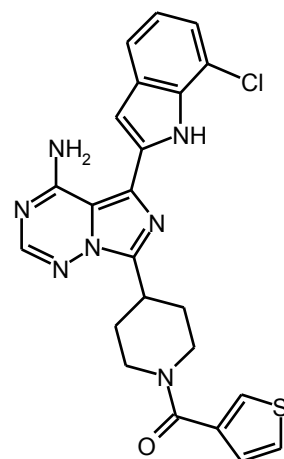
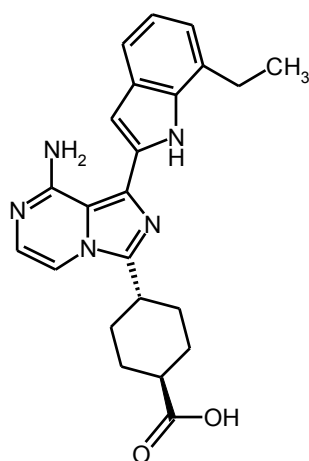
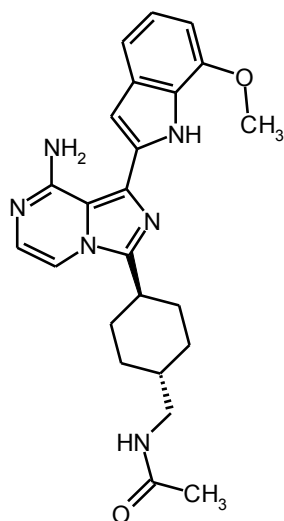
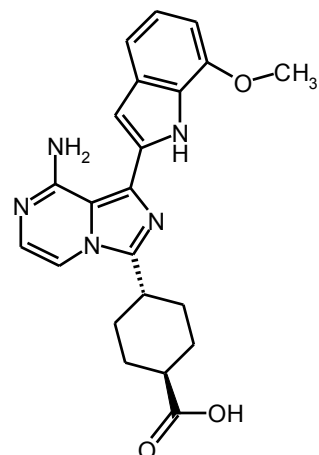
Chiral



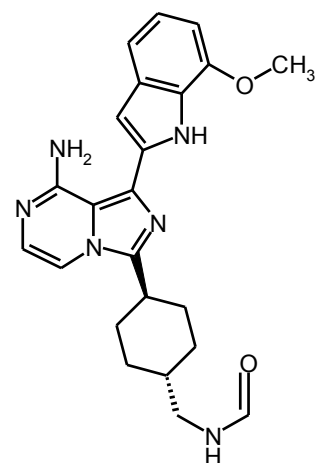
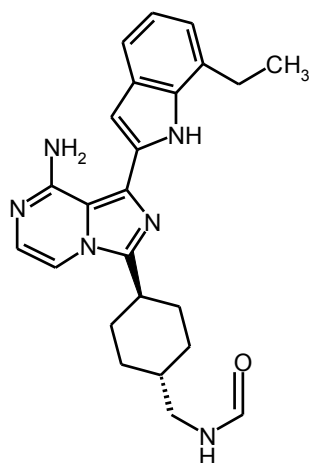
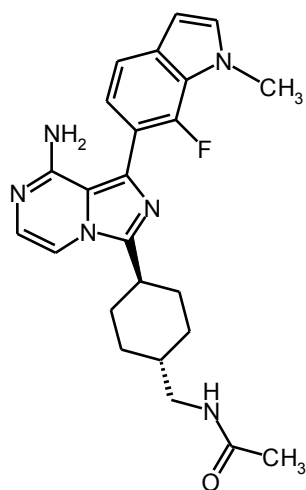
94070



72

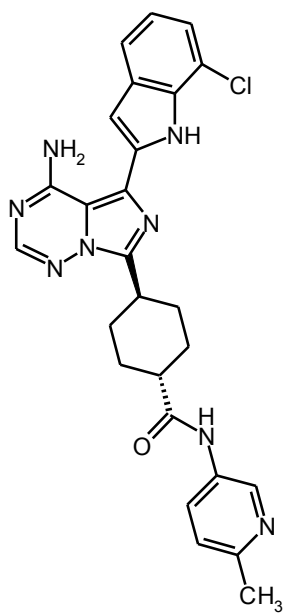


Chiral

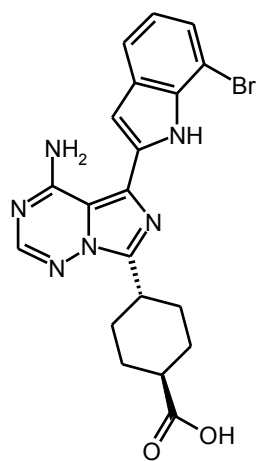


73

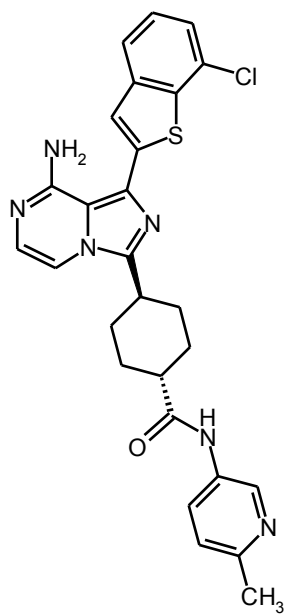
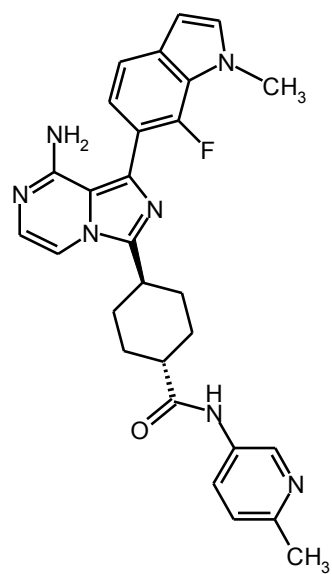
Chiral



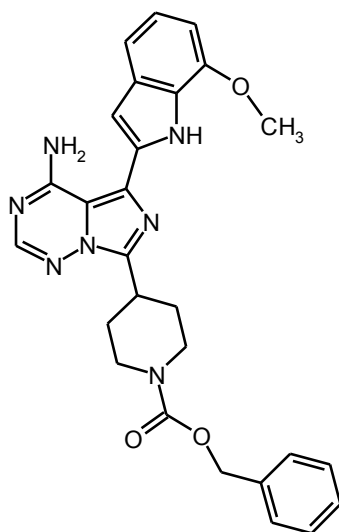
94070



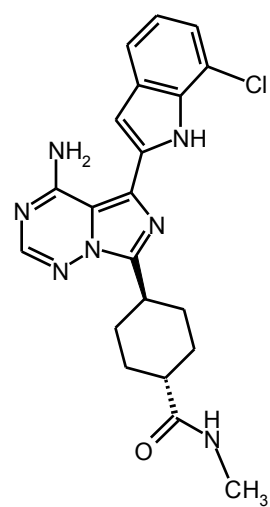
74



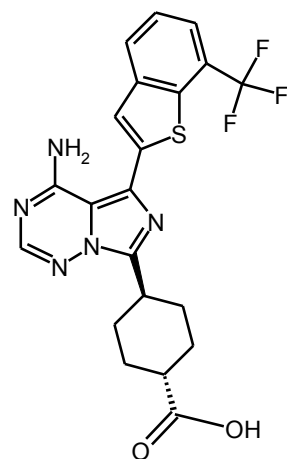
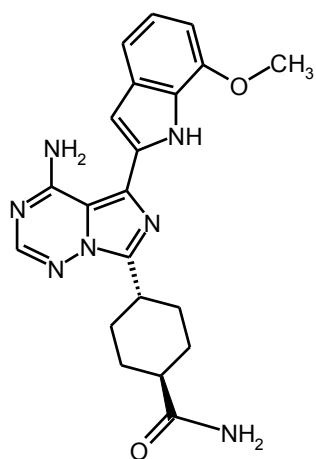
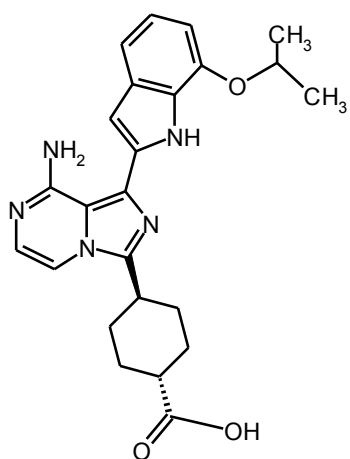
Chiral



Chiral

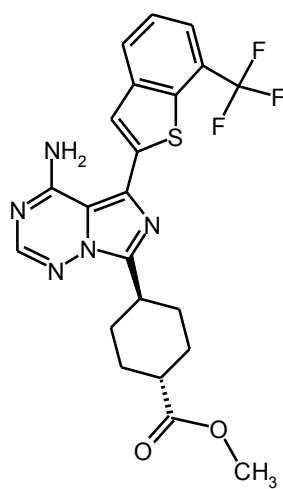


Chiral

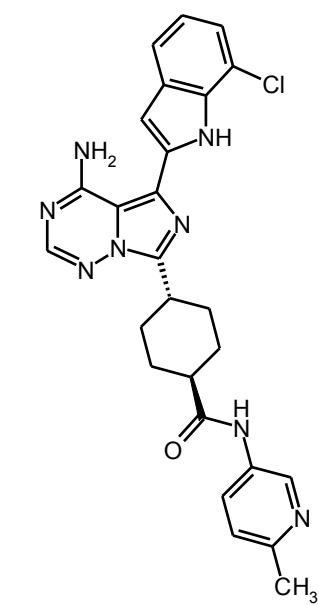


75

Chiral

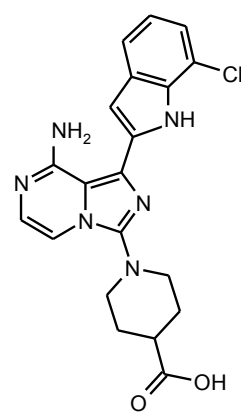
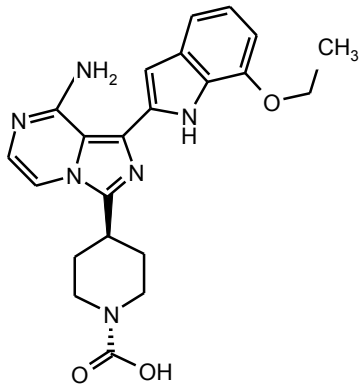
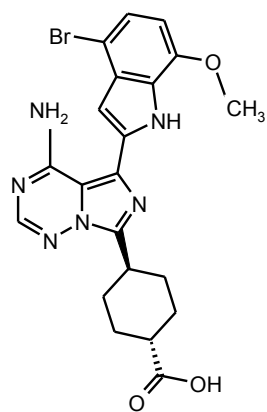
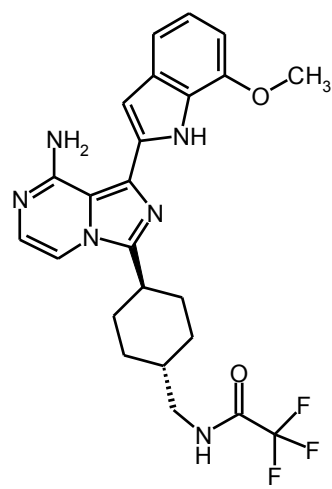


94070

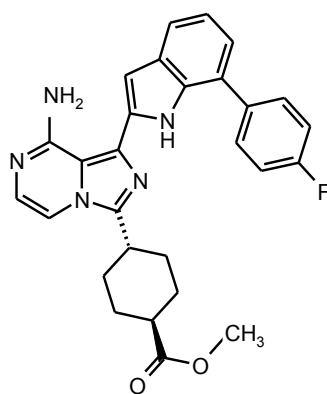
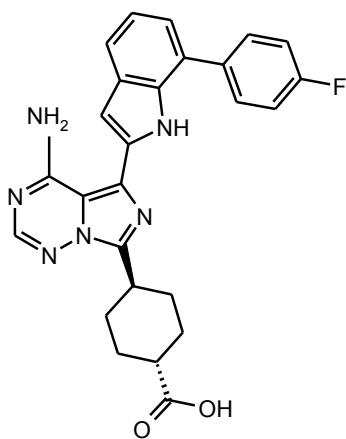
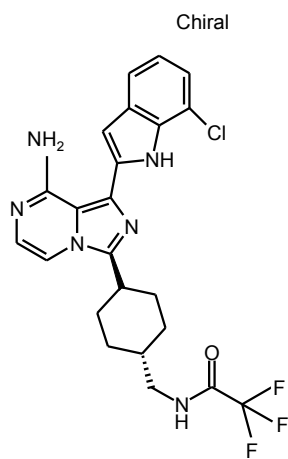


76

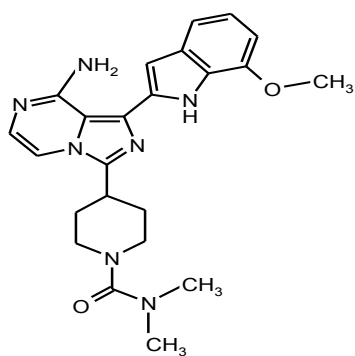
Chiral



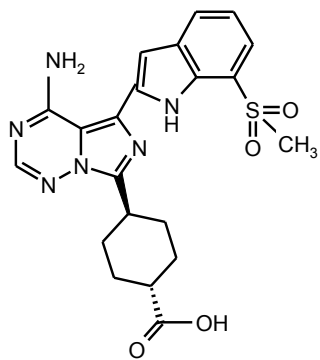
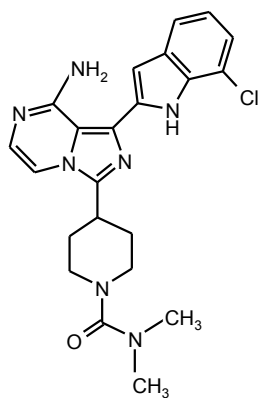
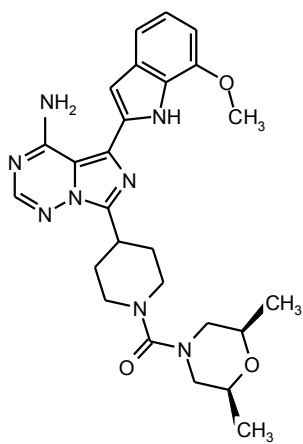
Chiral



77

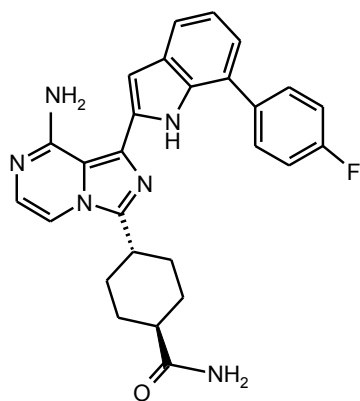
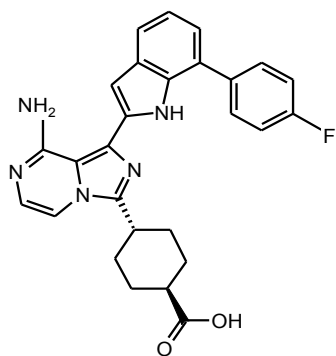
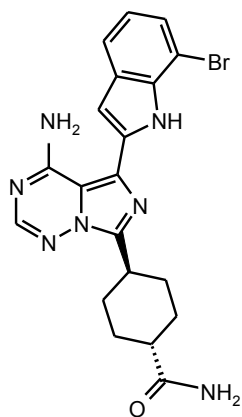


Chiral

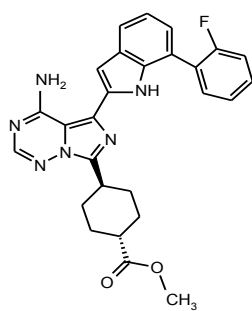


94070

Chiral

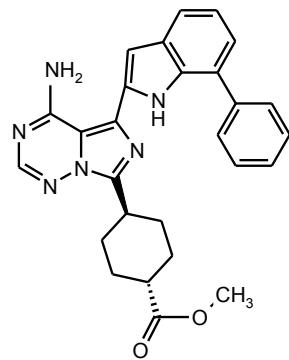
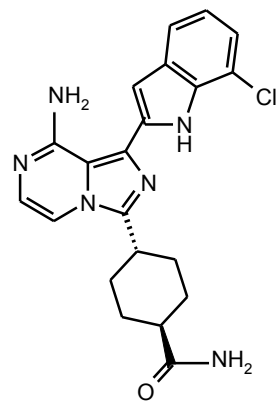
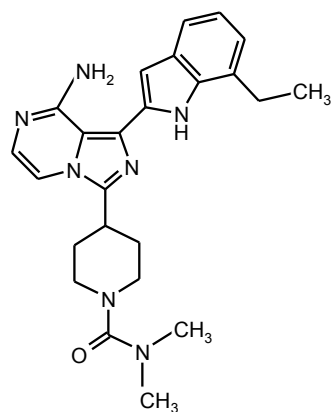
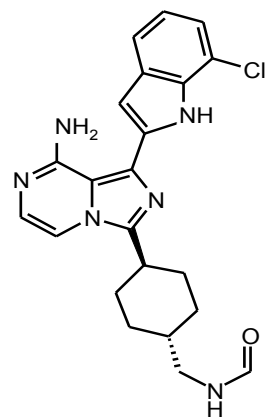


Chiral

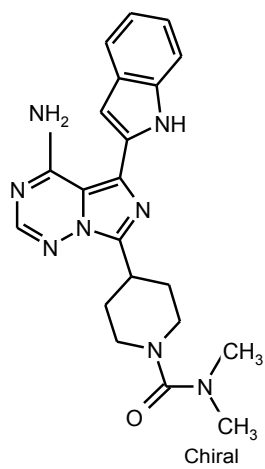


78

Chiral

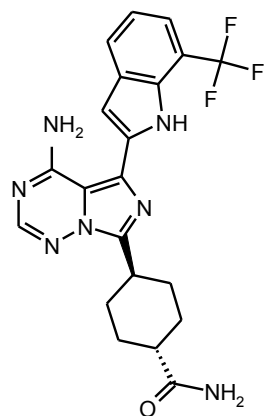


79

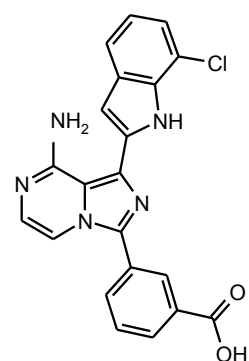
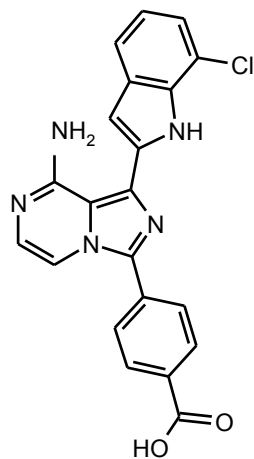
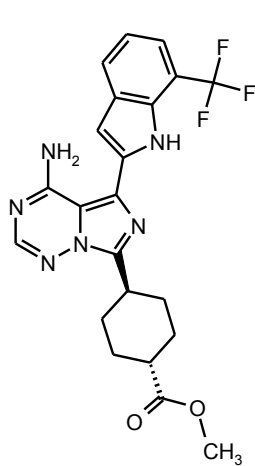
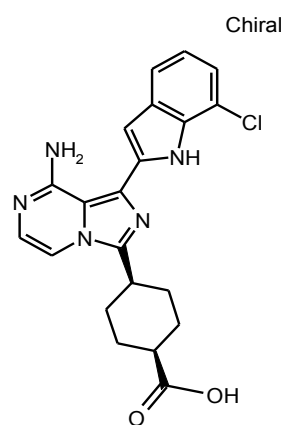
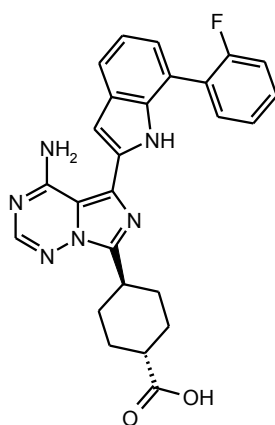
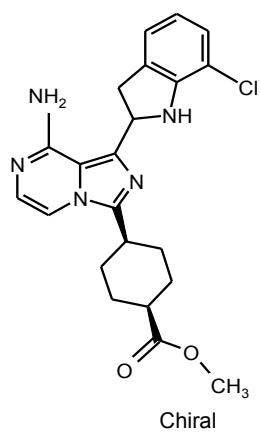
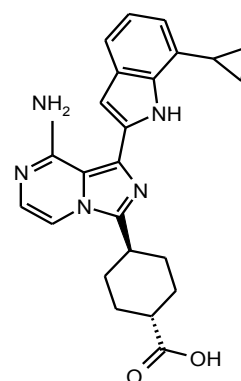


94070

Chiral

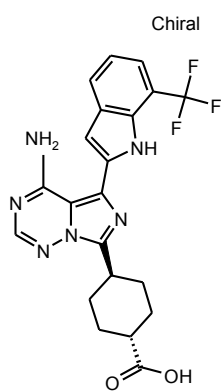


80



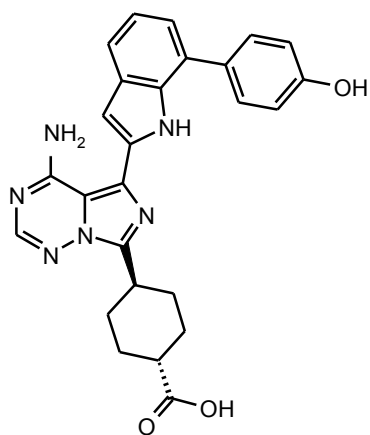


81

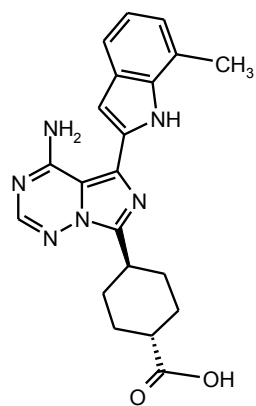
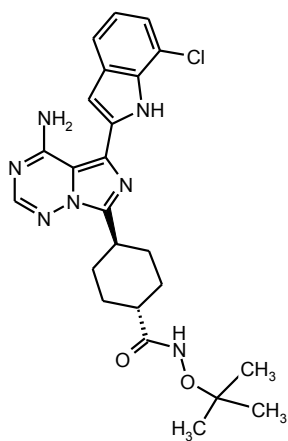
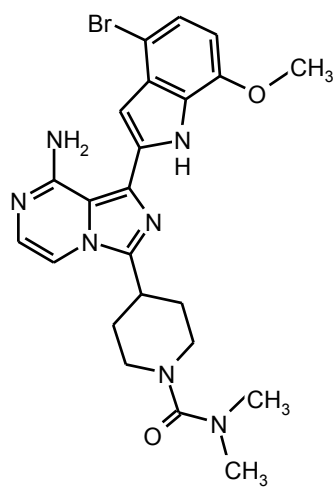
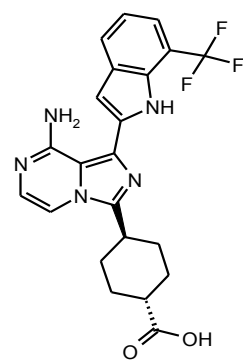
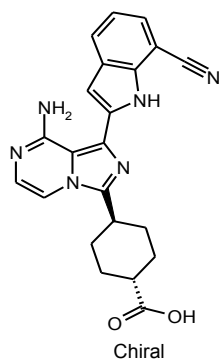
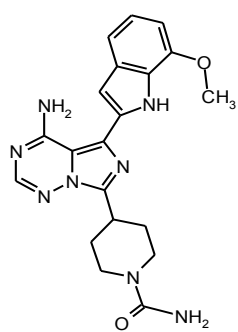
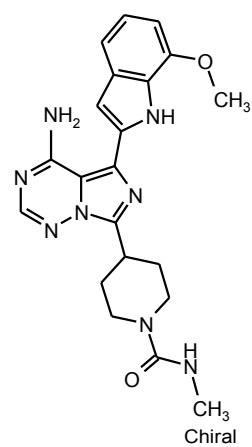


94070

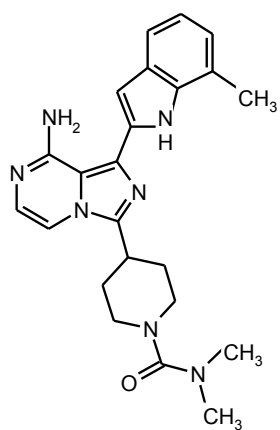
Chiral



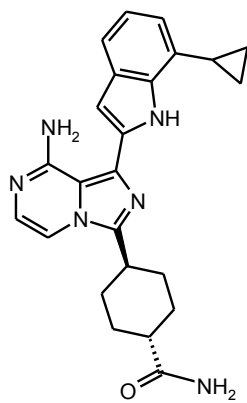
82



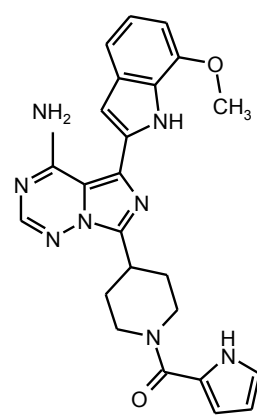
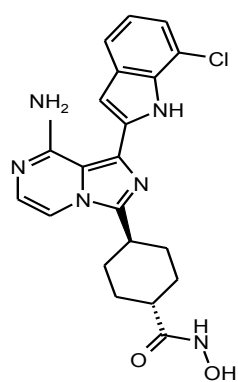
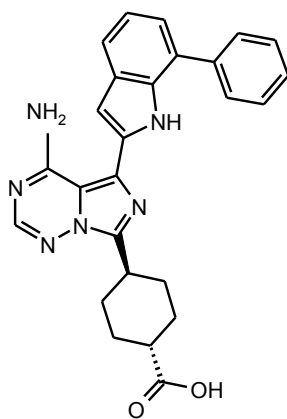
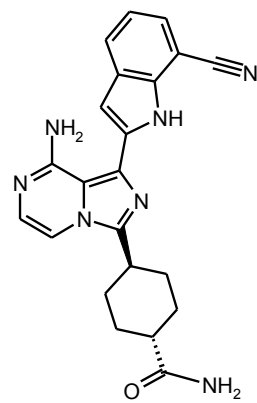
83



94070

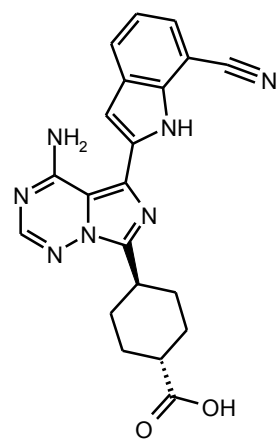
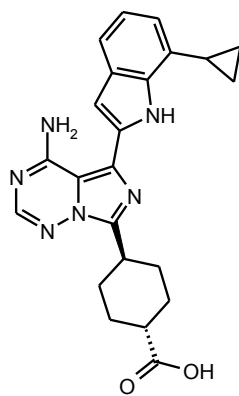
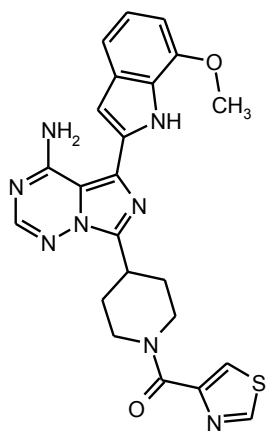


84

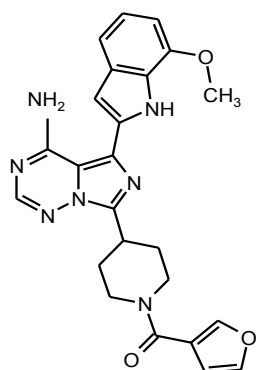


Chiral

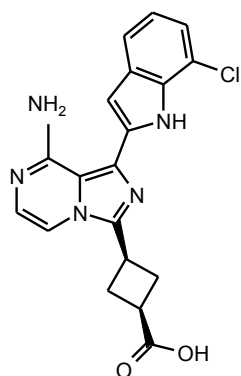
Chiral



85

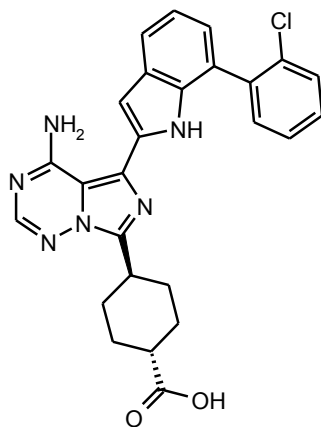
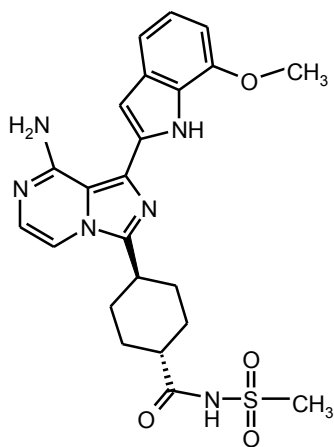
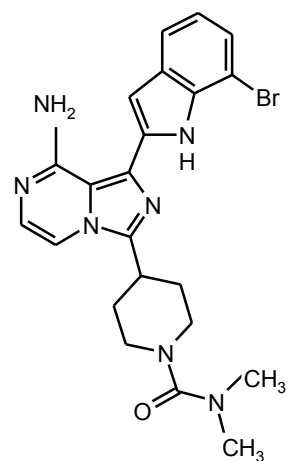


94070

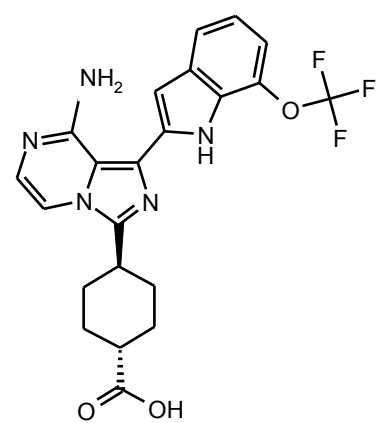
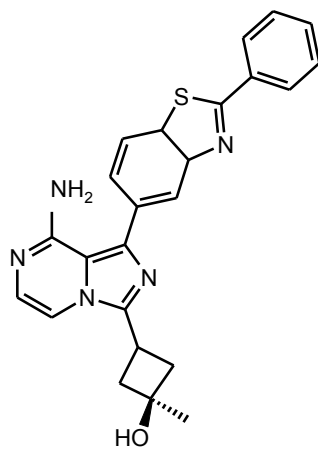
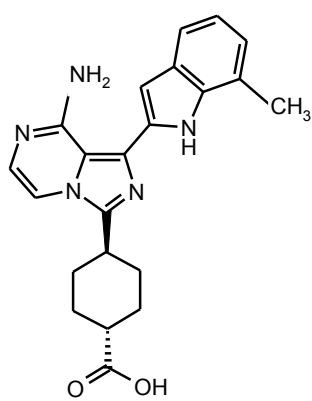
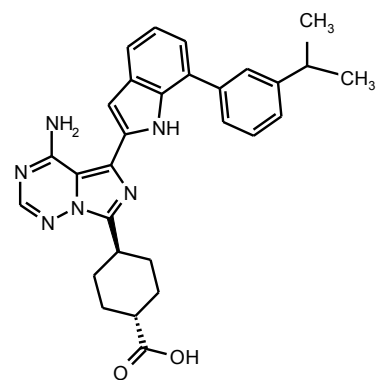


Chiral

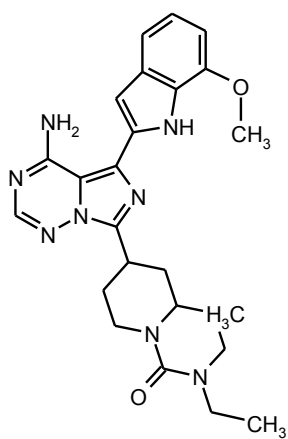
86



Chiral

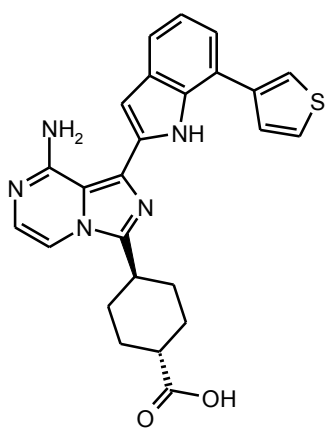


87



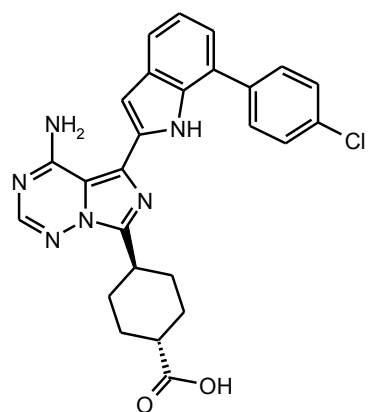
94070

Chiral

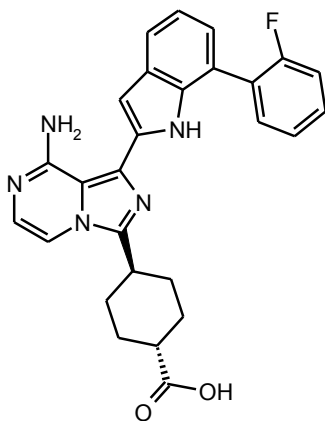
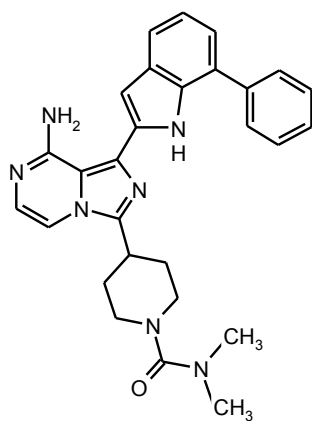


88

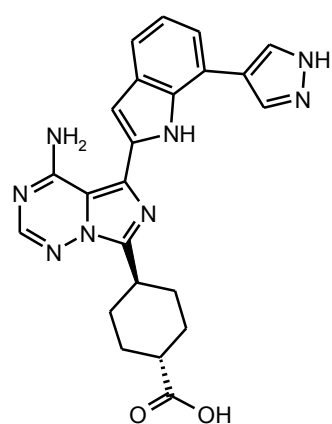
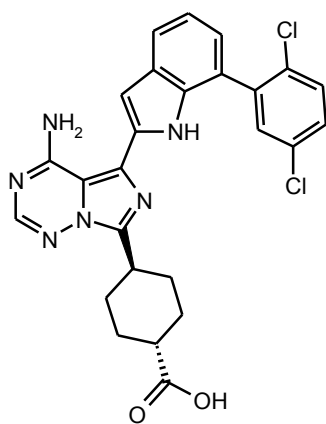
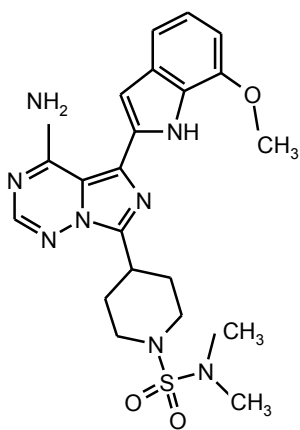
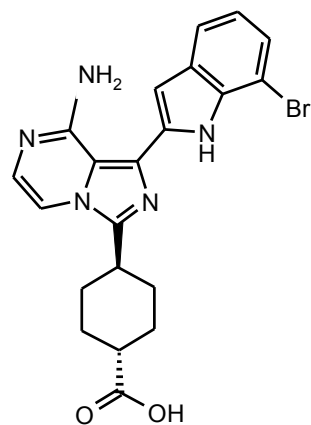
Chiral



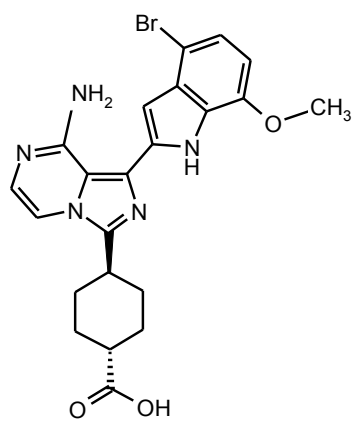
Chiral



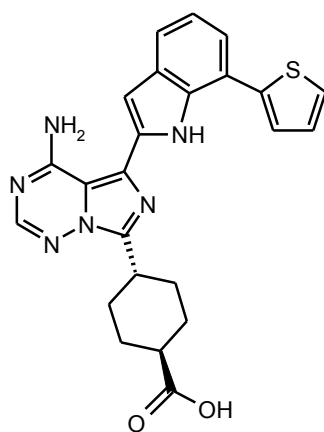
Chiral



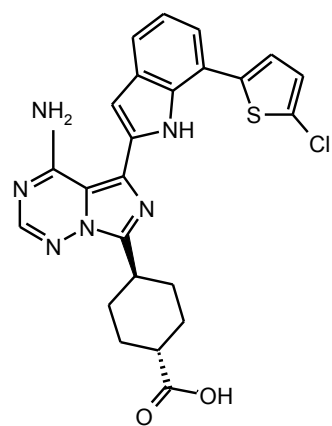
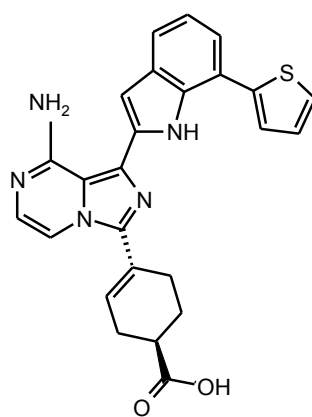
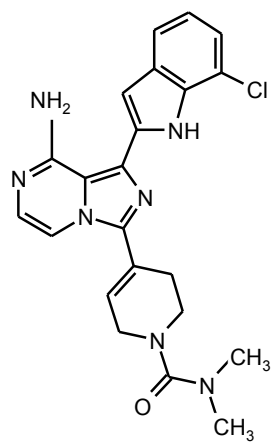
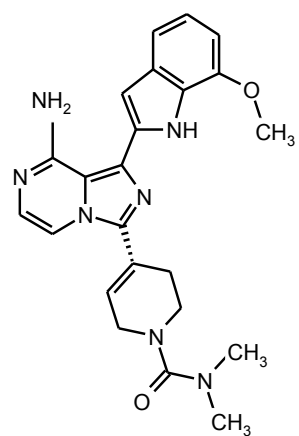
89



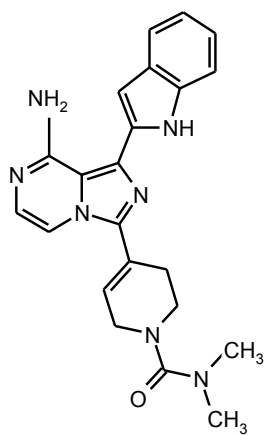
94070



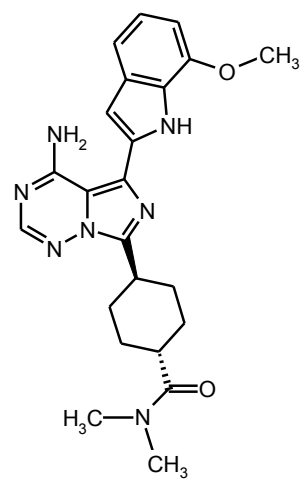
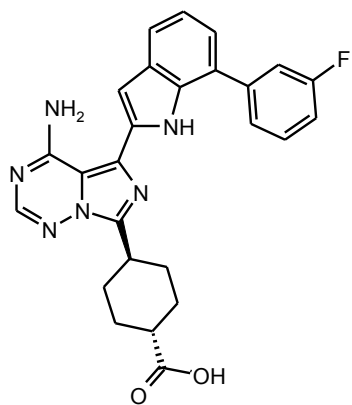
90



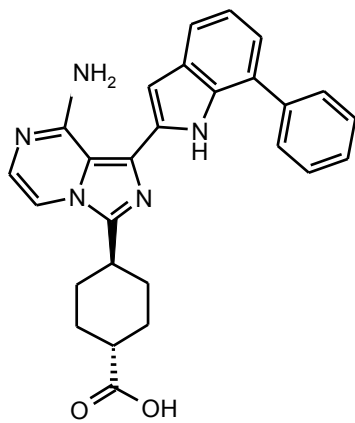
Chiral



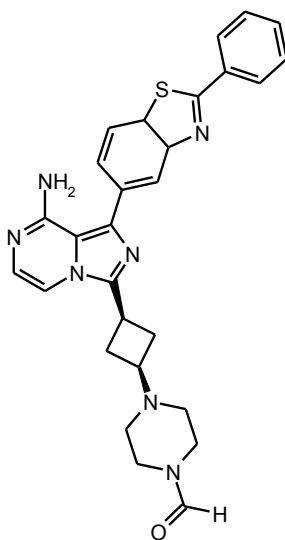
Chiral



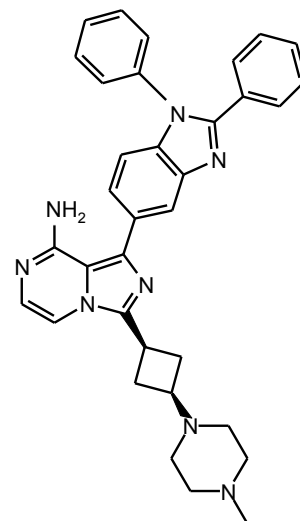
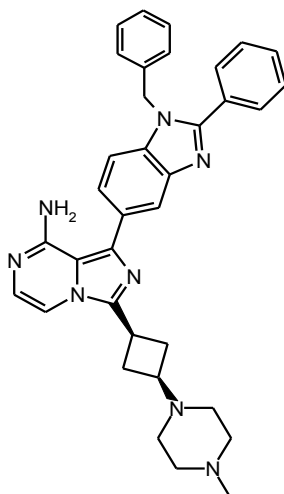
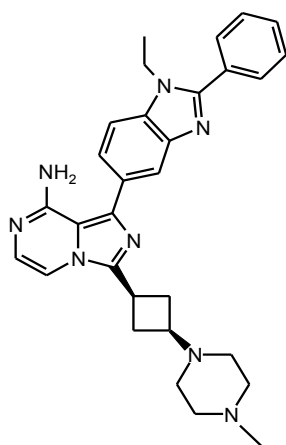
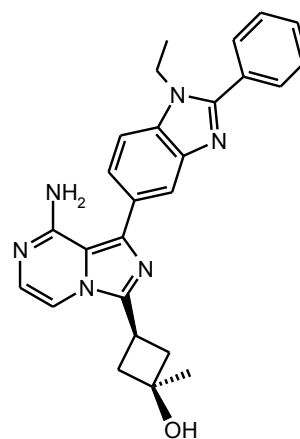
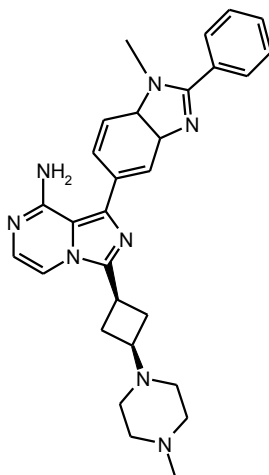
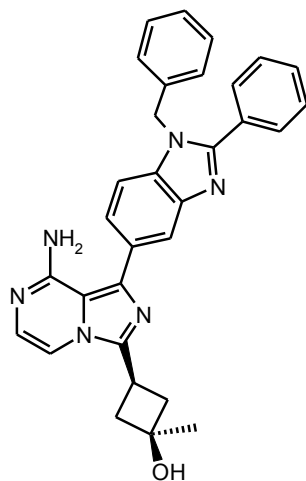
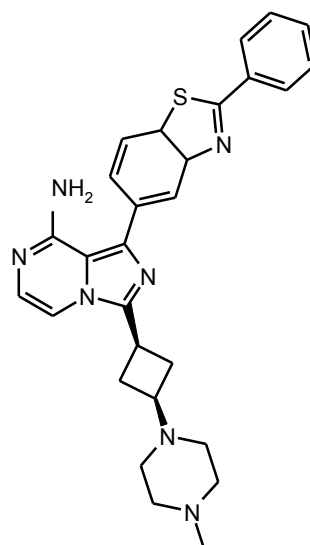
91



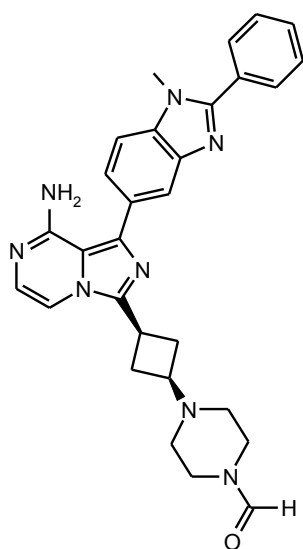
94070



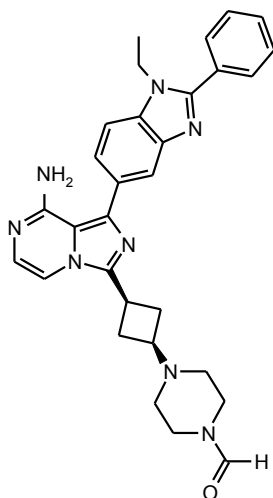
92



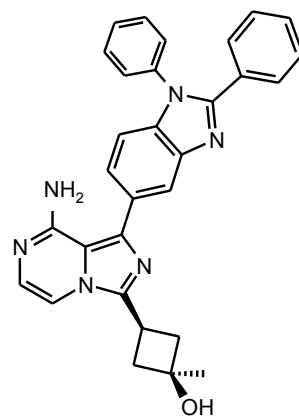
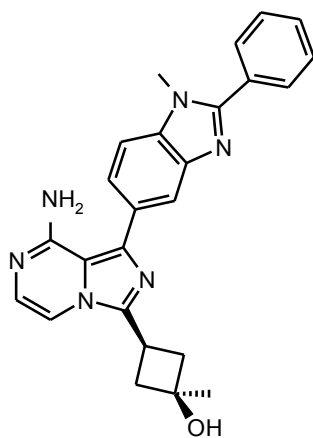
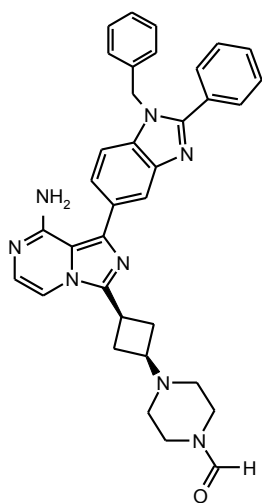
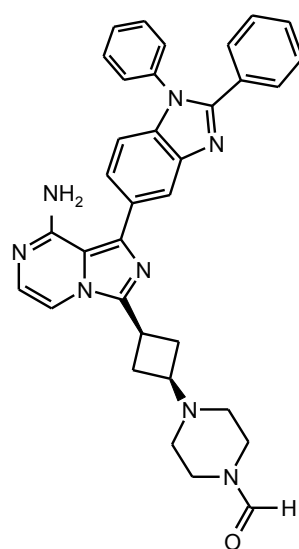
93



94070

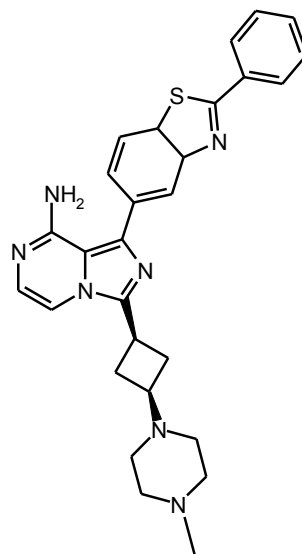
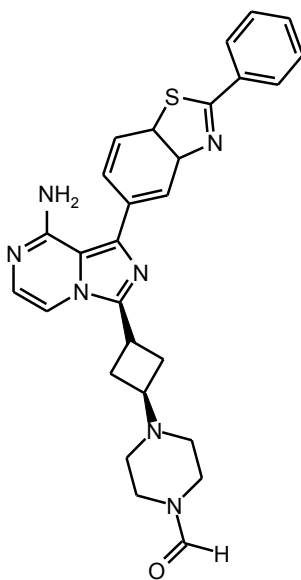
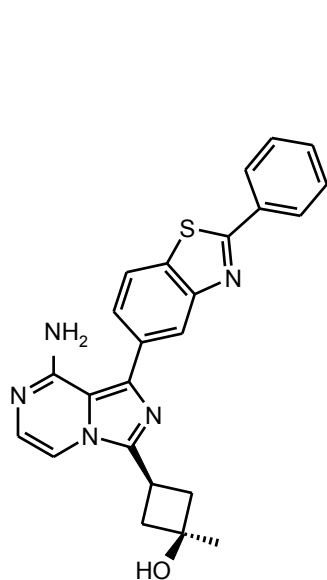


94

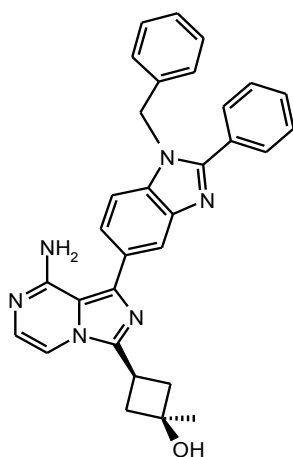


або її фармацевтично прийнятна сіль.

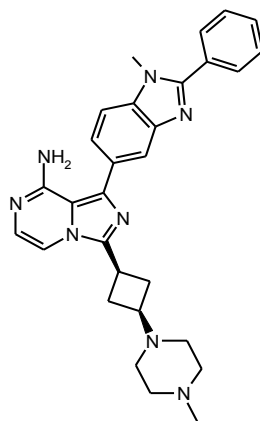
20. Сполука за п. 1, яка складається з



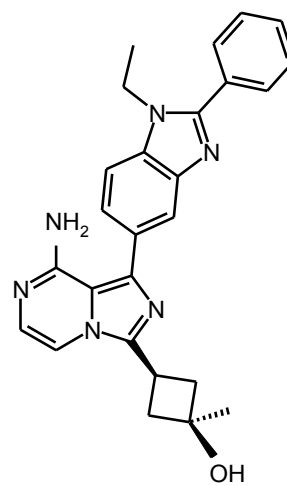
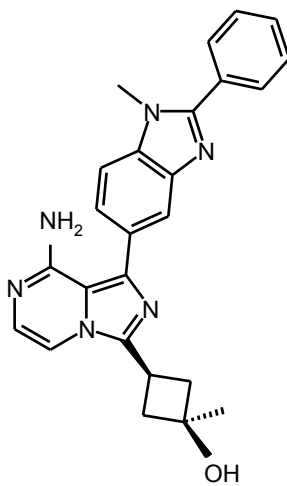
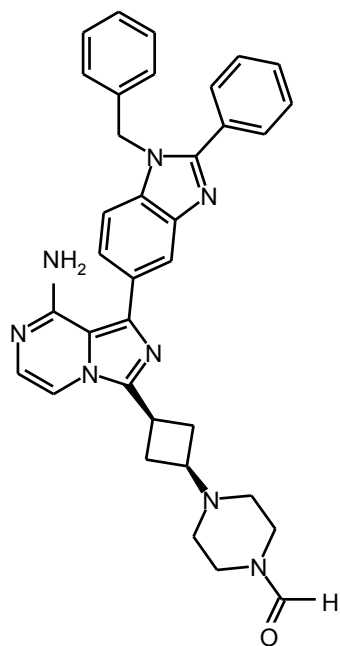
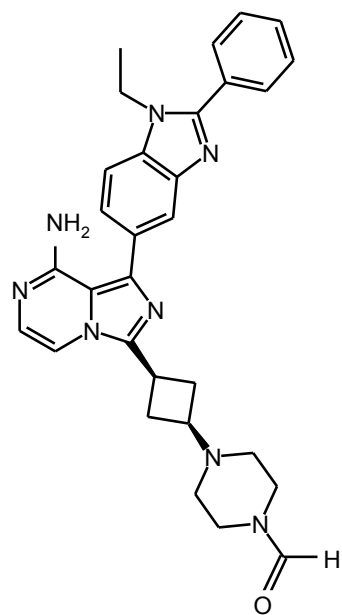
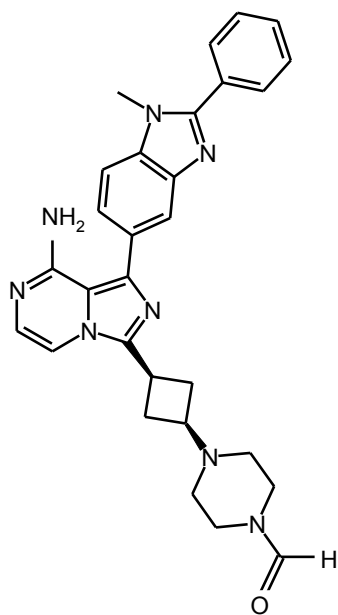
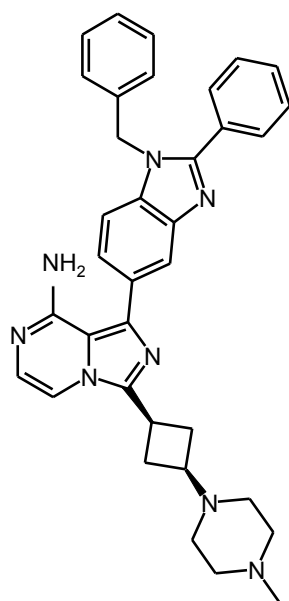
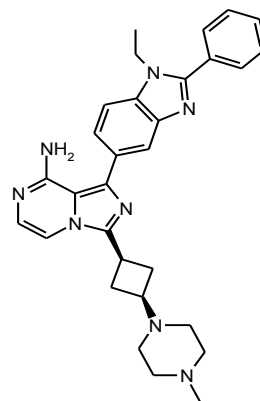
95



94070

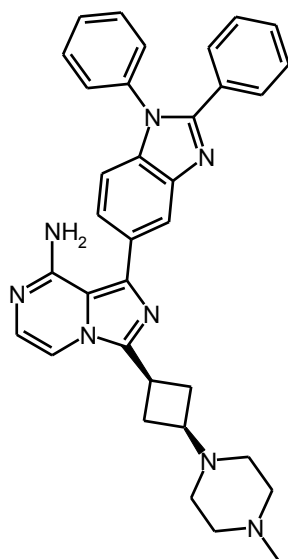


96



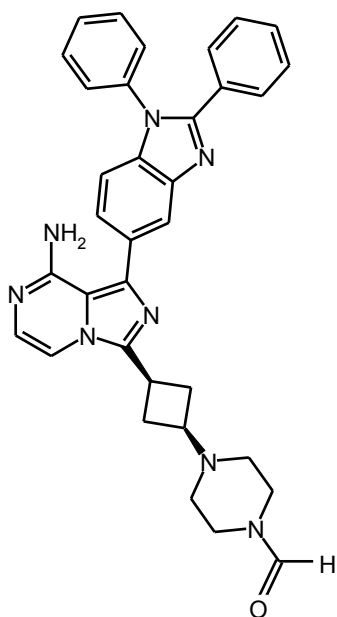


97



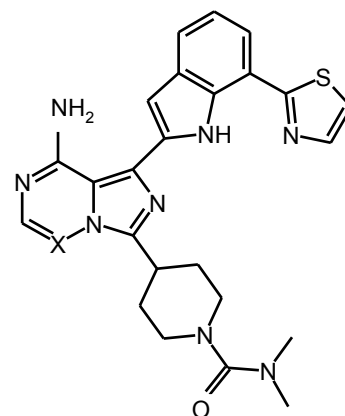
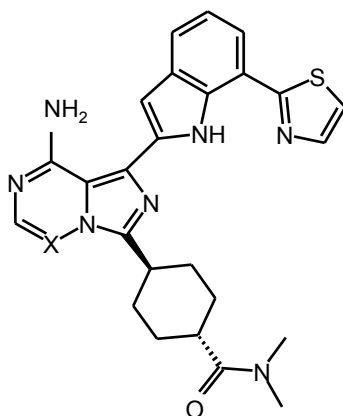
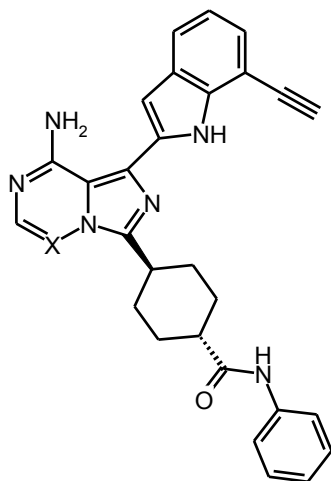
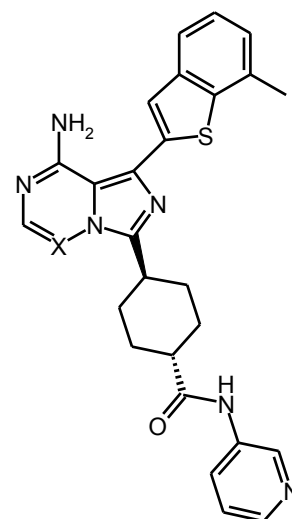
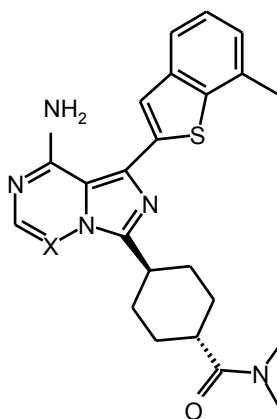
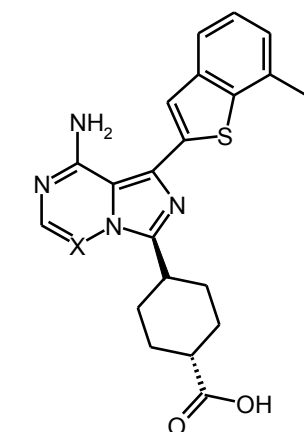
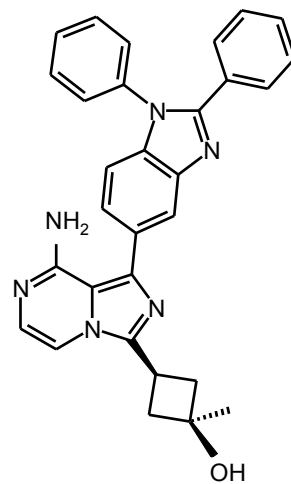
або її фармацевтично прийнятна сіль.

94070

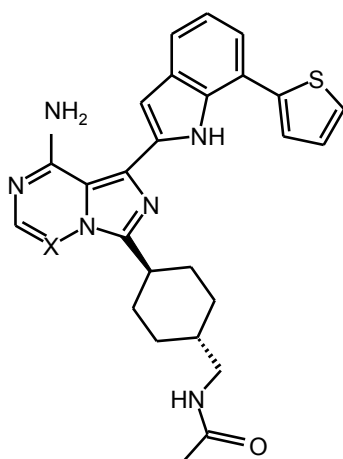


21. Сполука за п. 1, яка складається з

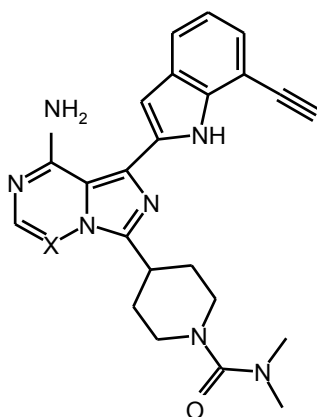
98



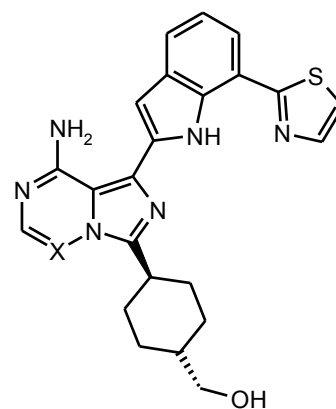
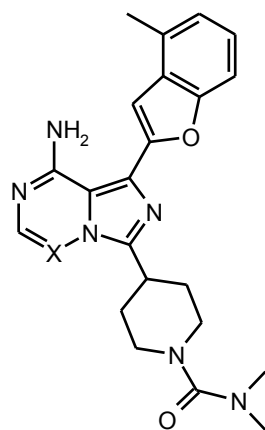
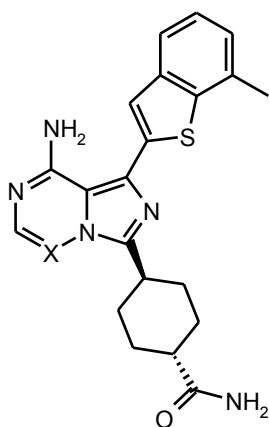
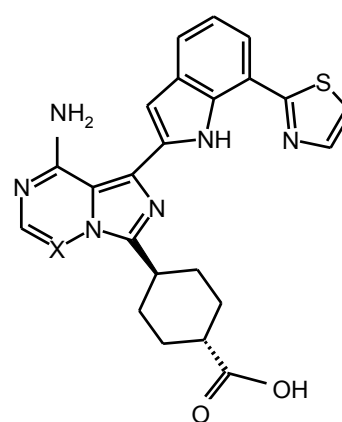
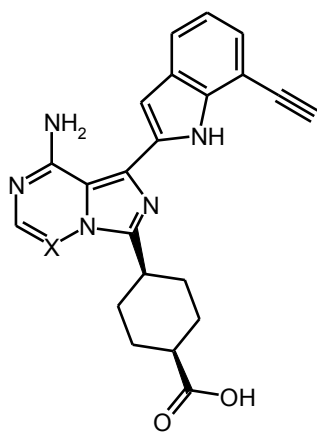
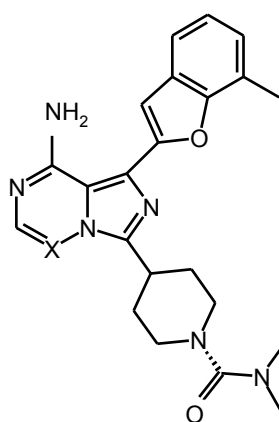
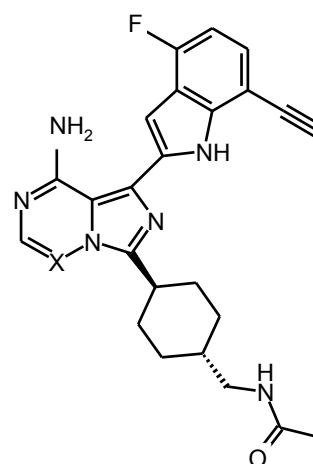
99



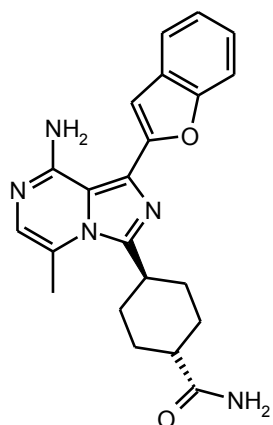
94070



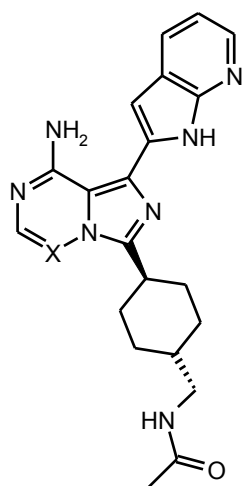
100



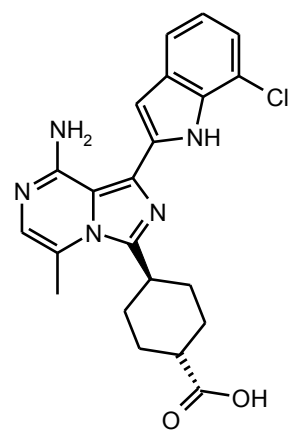
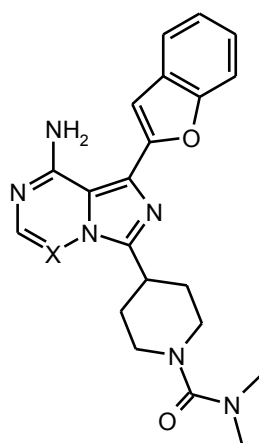
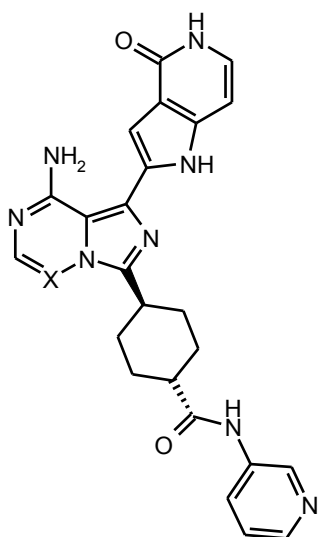
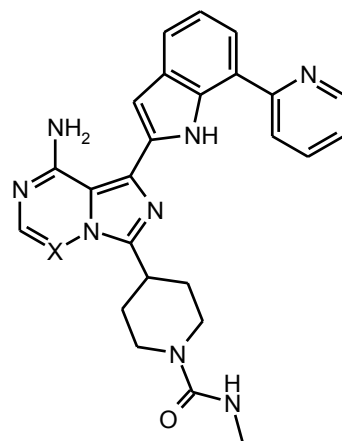
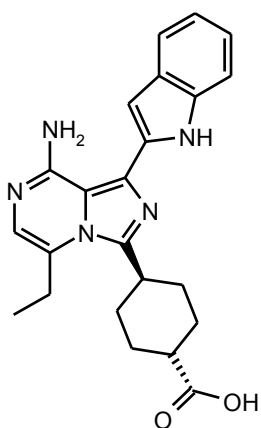
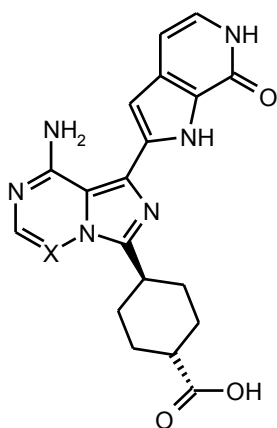
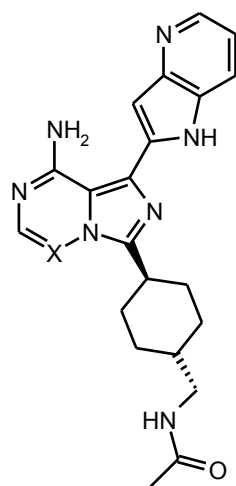
101



94070



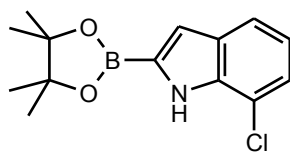
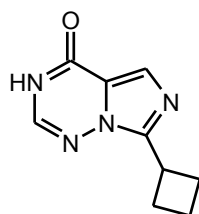
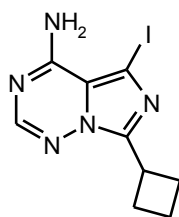
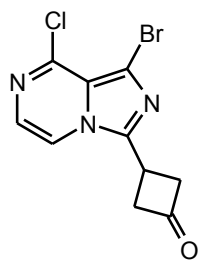
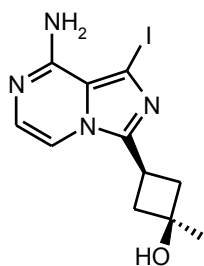
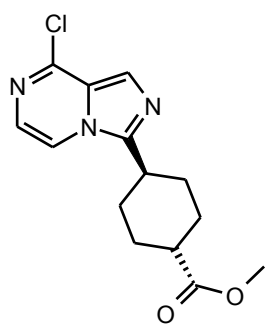
102



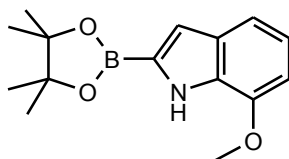
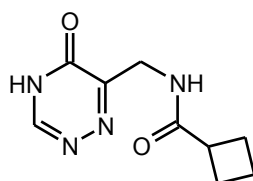
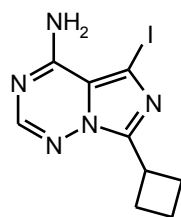
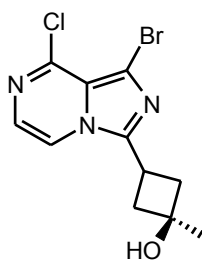
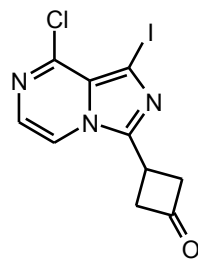
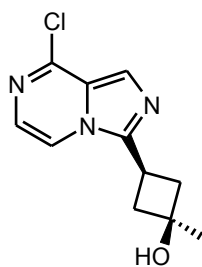
де X представлений N або CH;  
або її фармацевтично прийнятна сіль.

22. Сполука, представлена

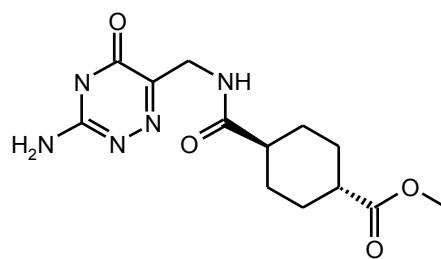
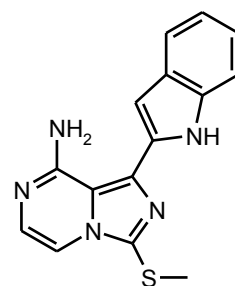
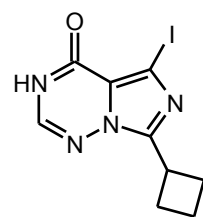
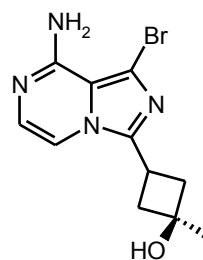
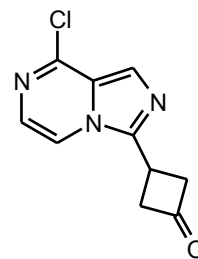
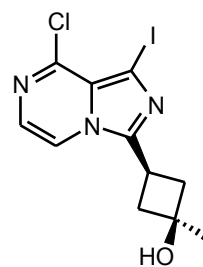
103



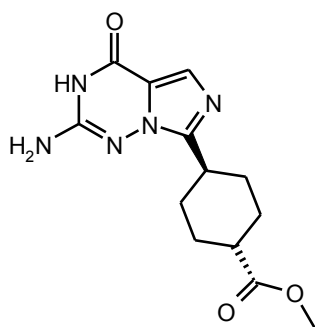
94070



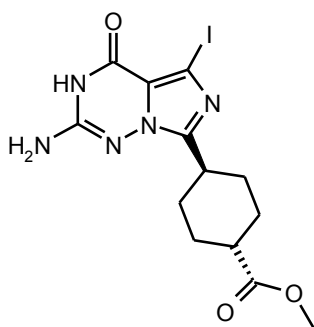
104



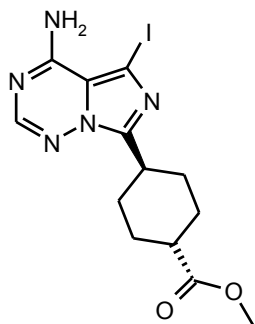
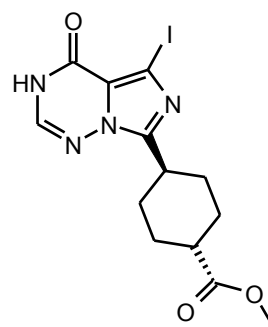
105



94070

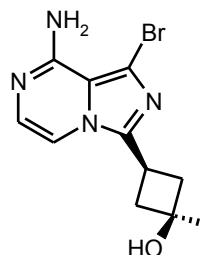
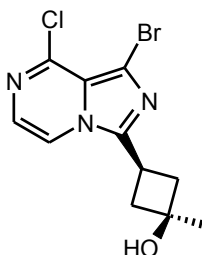
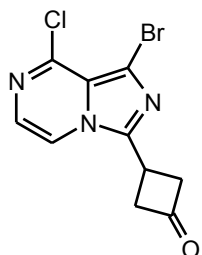
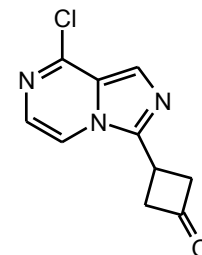
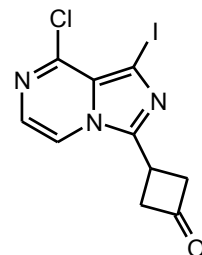
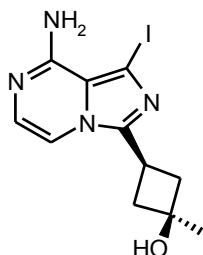
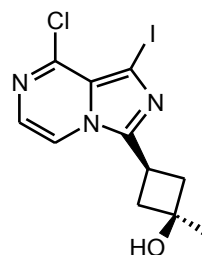
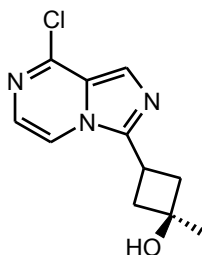
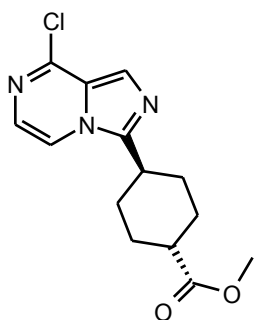


106

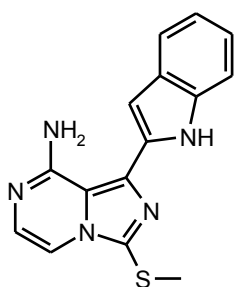


або її фармацевтично прийнятна сіль.

23. Сполука за п. 22, яка складається з



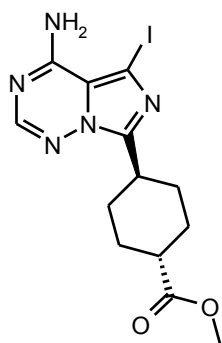
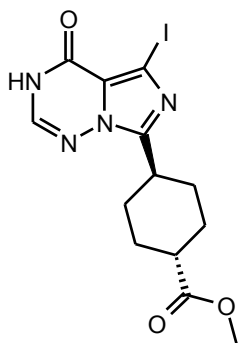
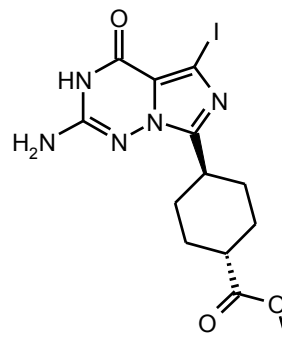
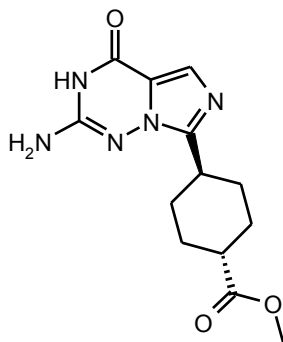
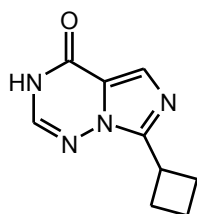
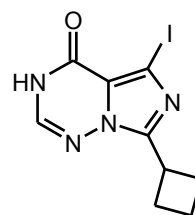
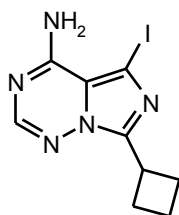
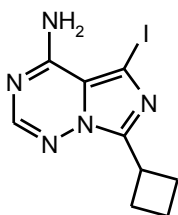
107



або її фармацевтично прийнятна сіль.

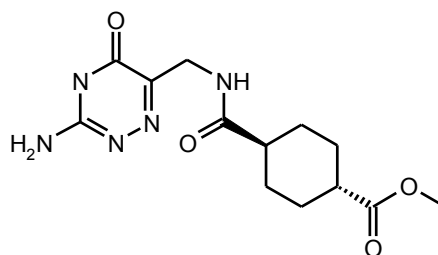
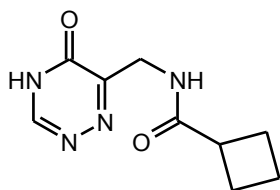
94070

24. Сполука за п. 22, яка складається з



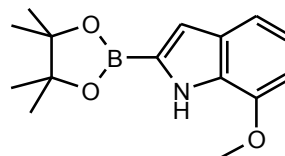
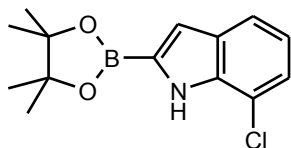
або їх фармацевтично прийнятна сіль.

25. Сполука за п. 22, яка складається з



або її фармацевтично прийнятна сіль.

26. Сполука за п. 22, яка складається з



або її фармацевтично прийнятна сіль.

[1] Даний винахід стосується біциклічних сполук, які є інгібіторами кінази білків-мішеней рапаміцину ссавців (mammalian Target Of Rapamycin, mTOR) (також відомої як FRAP, RAFT, RAPT, SEP). Зокрема даний винахід стосується конденсованих біциклічних сполук, які є інгібіторами mTOR, корисних при лікуванні раку.

[2] У міжнародній публікації патенту WO 2001 019828 описується препарат з гетероароматичних амінів як інгібіторів протеїнкінази. У міжнародній публікації патенту WO 2005/ 047289 згадуються сполуки піролопіримідину, які використовуються при лікуванні раку. Бергстром та інші, J.Org.Chem., 56:5598-5602 (1991) описує синтез С-5 піримідиннуклеозидтіоефірів з дисульфідів і нуклеозидів ртуті за участі паладію.

[3] Було продемонстровано, що високий рівень розрегулювання активності mTOR пов'язаний з різноманітністю видів рака в людини й декількома синдромами гамартоми, включаючи комплекс туберозного склерозу, синдрому гамартоми на основі PTEN і синдрому Пойтца-Джегерса. Незважаючи на те, що аналоги рапаміцину, як і інгібітор кінази mTOR, знаходяться на стадії клінічної розробки, результати досліджень, проведених зі CCI-779, у пацієнтів з раком молочної залози та нирок виявилися середніми. Можливо, це пов'язано із частковим інгібуванням функції mTOR рапаміцином через наявність комплексу раптор-mTOR (mTORC1). Також було виявлено, що 2/3 пацієнтів з раком молочної залози та 1/2 пацієнтів з раком нирок є стійкими до лікування рапаміцином. Недавнє відкриття комплексу риктор-mTOR (mTORC2), який бере участь у фосфорилуванні АКТ (S473), який відіграє важливу роль у процесі контролю виживання клітин і модуляції РК $\alpha$ , яка у свою чергу відіграє вирішальне значення для регуляції організації актинового цитоскелету незалежним чином від рапаміцину, показало, що інгібування даних функцій mTOR, імовірно, є ключовим для розширення спектра протипухлинної активності та збільшення ефективності інгібіторів. Тому такою необхідною є розробка нових сполук, які б були прямими інгібіторами mTOR-кінази й могли б виявитися інгібіторами mTORC1 і mTORC2.

[4] У ряді досліджень показано, що макролідний антибіотик рапаміцин здатний специфічно інгібувати активність mTOR-кінази *in vitro* і *in vivo*. Хоча точний механізм, за допомогою якого рапаміцин інгібує функцію mTOR не зовсім ясний, все-

таки відомо, що спочатку рапаміцин зв'язується з білком з FKBP12 (FK 506-зв'язуючий білок), потім зв'язується з FRB-доменом mTOR і, завдяки цьому інгібує активність mTOR, індукуючи конформаційні зміни, які інгібують зв'язування субстрату. Рапаміцин широко використовувався як специфічний інгібітор mTOR при проведенні доклінічних досліджень із метою демонстрації ролі mTOR у передачі сигналів і розвитку рака. Але розробка рапаміцину не призначалася для терапії раку через проблеми, пов'язані з його стійкістю та розчинністю, хоча при обстеженні типу NCI спостерігалося досягнення значного протипухлинного ефекту. Однак синтез аналогів рапаміцину з відмінними характеристиками стійкості та розчинності привів до проведення клінічних досліджень із аналогами CCI-779, RAD001, AP23573. Аналог рапаміцину CCI-779 з поліпшеними властивостями продемонстрував помірний протипухлинний ефект при проведенні клінічних досліджень на стадії II рака молочної залози, карциноми нирок та лімфоми клітин кори головного мозку.

[5] Спочатку Tor-гени були виявлені в дріжджах як мішень рапаміцину. Пізніше був виявлений mTOR ссавців, який має консервативні структуру та функції дублікату дріжджового TOR. mTOR відноситься до сімейства кіназ, споріднених з кіназою фосфоінозитидів (PIKK), але фосфорилує не фосфоінозитиди, а білки за залишками серину та треоніну. Генетичні дослідження показали, що mTOR має важливе значення для клітинного росту й розвитку плодових мушок (дрозофіл), нематод і ссавців, а порушення генів, які кодують mTOR, призводить до летальності у всіх видів. Різні дослідження показали, що mTOR має важливе значення для контролю клітинного росту, проліферації та метаболізму. mTOR регулює широкий спектр клітинних функцій, включаючи трансляцію, транскрипцію, оборот мРНК, стабільність білків, організацію актинового цитоскелету й аутофагію. Розрізняють два комплекси mTOR у клітинах ссавців. Комплекс mTOR I (mTORC1) є комплексом раптор-mTOR, який в основному контролює клітинний ріст рапаміцин-чутливим шляхом, у той час як комплекс mTOR II (mTORC2) відноситься до комплексу риктор-mTOR, який регулює структуру цитоскелету рапаміцин-чутливим шляхом.

[6] Найбільш добре вивченою функцією mTOR у клітинах ссавців є регуляція трансляції. Рибосомна кіназа S6 (S6K) і еукаріотичний білок 1, зв'я-

зуючий фактор ініціації 4E (4E-BP1), найбільш добре вивчені субстрати mTOR, є ключовими регуляторами білкової трансляції. S6K є основною рибосомною протеїнкіназою у клітинах ссавців. Фосфорилування білка S6 кіназою S6K вибірково збільшує трансляцію мРНК, які містять ділянку піримідинового мотиву; дані мРНК часто кодують рибосомні білки та інші трансляційні регулятори. Отже, S6K підсилює загальну трансляційну здатність клітин. 4E-BP1, інша добре відома мішень mTOR, діє як трансляційний репресор шляхом зв'язування та інгібування еукаріотичного фактора ініціації трансляції 4E (eIF4E), який розпізнає 5'-кінцеву ділянку еукаріотичних мРНК. Фосфорилування 4E-BP1 за допомогою mTOR призводить до дисоціації 4E-BP1 від eIF4E, при цьому знижується інгібування 4E-BP1 на стадії eIF4E-залежної ініціації трансляції. Суперекспресія eIF4E підсилює клітинний ріст і трансформує клітини за допомогою збільшення трансляції підгрупи ключових білків, які стимулюють ріст, включаючи циклін D1, c-Мус та VEGF. Отже, mTOR-залежна регуляція як 4E-BP1, так і S6K, може бути загальним механізмом, за допомогою якого mTOR підсилює клітинний ріст. mTOR поєднує два найважливіших позаклітинних і внутрішньоклітинних сигнали, які беруть участь у процесі регуляції клітинного росту: фактори росту та поживні речовини. Фактори росту, як наприклад, інсулін або IGF1, і такі поживні речовини, як амінокислоти або глюкоза, стимулюють функцію mTOR, про що свідчить збільшення рівня фосфорилування S6K та 4E-BP1. Рапаміцин або домінантний негативний mTOR інгібують дані процеси, указуючи тим самим, що mTOR інтегрує регуляцію сигналів, які надходять від факторів росту та поживних речовин.

[7] Шляхи проведення сигналів, які знаходяться угорі й унизу від mTOR, часто є розрегульованими при різних типах раку, включаючи рак молочної залози, легенів, нирок, передміхурової залози, крові, печінки, яєчників, щитовидної залози, травного тракту та лімфоми. Онкогени, включаючи надекспресовані рецепторні тирозинові кінази та конститутивно активовані мутантні рецептори, активують PI3K-залежні сигнальні шляхи. Додаткові зміни шляху PI3K-mTOR при наявності в людини раку включають ампліфікацію p110 - каталітичної субодиниці PI3K, втрату функції фосфатази PTEN, ампліфікацію AKT2, мутації TSC1 або TSC2, і надлишкову експресію або ампліфікацію eIF4E або S6K1. Мутація або втрата гетерозиготності в TSC1 або TSC2 часто провокують розвиток синдрому tuberозного склерозу (TSC). TSC рідко спостерігається при виявленні злоякісних пухлин, хоча пацієнти, які страждають на TSC, перебувають у групі ризику щодо захворювання на рак нирок з гістологією чистих клітин (clear-cell histology). Хоча інактивація TSC як така не повинна призвести до злоякісного утворення, все-таки порушення регулювання шляху проведення сигналу, імовірно, може бути вирішальним в процесі антигенезу злоякісного утворення, яке формується.

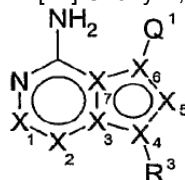
ся. TSC2 регулює вироблення судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) як mTOR-залежним, так і mTOR-незалежним шляхами.

[8] Після недавнього відкриття рапаміцин-незалежної функції mTOR, (за допомогою mTOR2) у процесі фосфорилування AKT (за залишком S473), яке є важливим при регуляції виживання клітин і модуляції РКСа, яка має вирішальне значення в регуляції будови актинового цитоскелету, існує думка, що інгібування функції mTOR рапаміцином є неповним. Отже, відкриття прямого інгібітору кінази mTOR, який буде повністю інгібувати функції як mTORC1, так і mTORC2, було необхідним для одержання більш широкого спектра протипухлинної активності й підвищення ефективності. У даному документі приводиться опис прямих інгібіторів кінази mTOR, які можна застосовувати при лікуванні різних видів рака, включаючи рак молочної залози, легенів, нирок, передміхурової залози, крові, печінки, яєчників, щитовидної залози, шлунково-кишкового тракту та лімфоми, так і інших захворювань, таких як ревматоїдний артрит, синдроми гамартоми, відторгнення трансплантата, IBD, розсіяний склероз та пригнічення імунітету.

[9] Останні успішні результати застосування Tarceva<sup>TM</sup>, інгібітору кінази EGFR, для лікування недрібноклітинного раку легені (NSCLC) і попередній успіх, пов'язаний із застосуванням Gleevec<sup>TM</sup> для лікування хронічної мієлогенної лейкемії (CML) свідчить про можливість розробки селективних інгібіторів кінази для ефективного лікування раку. Хоча існує кілька протиракових препаратів, включаючи інгібітори кінази, все-таки продовжує відчуватися потреба в більш вдосконалених протиракових ліках, вітається розробка нових хімічних сполук з більш високим показником вибіркової сили дії або зі зниженими токсичністю та побічними ефектами.

[10] Таким чином, необхідна розробка таких хімічних сполук, для яких властиве пригнічення mTOR, для лікування хворих на рак пацієнтів. Крім того, дані сполуки можуть проявляти активність у відношенні інших видів кіназ, наприклад, PI3K, Src, KDR, з метою збільшення ефективності при лікуванні раку молочної залози, недрібноклітинного раку легенів (NSCLC), карциноми клітин нирок, лімфоми клітин кори головного мозку, рака ендометрію або інших синдромів гамартоми.

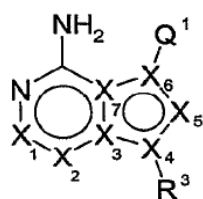
[11] Сполуки, представлені формулою (I)



або їх фармацевтично прийнятні солі, є інгібіторами mTOR і можуть бути застосовані для лікування раку.

[12] Сполуки даного винаходу, представлені формулою (I),





(I)

або їх фармацевтично прийнятні солі,

де:

$X_1$  та  $X_2$ , кожний, незалежно один від одного, є N або C-( $E^1$ )<sub>aa</sub>;

$X_5$  є N або C-( $E^1$ )<sub>aa</sub> або N-( $E^1$ )<sub>aa</sub>;

$X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_6$  та  $X_7$ , кожний, незалежно один від одного, є N або C;

причому, щонайменше, один з  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$  та  $X_7$  незалежно є N або N-( $E^1$ )<sub>aa</sub>;

$R^3$  є  $C_{0-10}$ алкілом, цикло  $C_{3-10}$ алкілом, амінометилцикло  $C_{3-10}$ алкілом, біцикло  $C_{5-10}$ алкілом, арилом, гетероарилом, аралкілом, гетероаралкілом, гетероциклілом або гетеробіцикло  $C_{5-10}$ алкілом, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або декількома незалежними  $G^{11}$  замісниками;

$Q^1$  є  $A(R^1)_mB(W)_n$  або  $-B(G^{11})_nA(Y)_m$ ;

A та B є відповідно 5- і 6-членними ароматичними або гетероароматичними кільцями, які сконденсовані з формуванням 9-членної гетероароматичної структури за винятком 5-бензо [b]фурилу та 3-індолілу; і за винятком 2-індолілу, 2-бензоксазолу, 2-бензотіазолу, 2-бензimidазолілу, 4-амінопіролопіримідину-5-ілу, 4-амінопіролопіримідину-6-ілу та похідних 7-деаза-7-аденосинілу, якщо  $X_1$  і  $X_5$  є CH,  $X_3$ ,  $X_6$  та  $X_7$  є C, а  $X_2$  і  $X_4$  є N;

або  $Q^1$  є  $-A(R^1)_mA(Y)_m$ , де кожний A є тим самим або різними 5-членними ароматичними або гетероароматичними кільцями, і два кільця сконденсовані з утворенням 8-членної гетероароматичної структури;

$R^1$  незалежно є воднем, -N( $C_{0-8}$ алкіл)( $C_{0-8}$ алкіл), гідроксилом, галогеном, оксо, арилом (необов'язково заміщеним однією або більше групами  $R^{31}$ ), гетарилом (необов'язково заміщеним однією або більше групами  $R^{31}$ ),  $C_{1-6}$  алкілом, - $C_{0-8}$ алкіл  $C_{3-8}$ циклоалкілом, - $C_{0-8}$ алкіл-NR<sup>311</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>321</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-NR<sup>311</sup>S(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>321</sup>R<sup>331</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>311</sup>R<sup>321</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-NR<sup>311</sup>COR<sup>321</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-NR<sup>311</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>321</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-NR<sup>311</sup>CONR<sup>321</sup>R<sup>331</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-CONR<sup>311</sup>R<sup>321</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-CON(R<sup>311</sup>)S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>321</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-CO<sub>2</sub>R<sup>311</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>311</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-O- $C_{1-8}$ алкілом, - $C_{0-8}$ алкіл-O- $C_{0-8}$ алкіл  $C_{3-8}$ циклоалкілом, - $C_{0-8}$ алкіл-O- $C_{0-8}$ алкілгетероциклілом, - $C_{0-8}$ алкіл-O- $C_{0-8}$ алкіларилом, - $C_{0-8}$ алкіларилом, - $C_{0-8}$ алкілгетарилом, - $C_{0-8}$ алкілгетероциклілом, - $C_{0-8}$ алкіл-O- $C_{0-8}$ алкілгетарилом, - $C_{0-8}$ алкіл-S- $C_{0-8}$ алкілом, - $C_{0-8}$ алкіл-S- $C_{0-8}$ алкіл  $C_{3-8}$ циклоалкілом, - $C_{0-8}$ алкіл-S- $C_{0-8}$ алкілгетероциклілом, - $C_{0-8}$ алкіл-S- $C_{0-8}$ алкіларилом, - $C_{0-8}$ алкіл-S- $C_{0-8}$ алкілгетарилом, - $C_{0-8}$ алкіл-N(R<sup>311</sup>)- $C_{0-8}$ алкілом, - $C_{0-8}$ алкіл-N(R<sup>311</sup>)- $C_{0-8}$ алкіл  $C_{3-8}$ циклоалкілом, - $C_{0-8}$ алкіл-N(R<sup>311</sup>)- $C_{0-8}$ алкілгетероциклілом, - $C_{0-8}$ алкіл-N(R<sup>311</sup>)- $C_{0-8}$ алкіларилом, - $C_{0-8}$ алкіл-N(R<sup>311</sup>)- $C_{0-8}$ алкілгетарилом, - $C_{0-8}$ алкіл-NR<sup>311</sup>R<sup>321</sup>, - $C_{2-8}$ алкенілом, - $C_{2-8}$ алкінілом, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>;

$R^1$  незалежно є воднем, -N( $C_{0-8}$ алкіл)( $C_{0-8}$ алкіл), гідроксилом, галогеном, оксо, арилом (необов'язково заміщеним однією або більше групами  $R^{31}$ ), гетарилом (необов'язково заміщеним однією або більше групами  $R^{31}$ ),  $C_{1-6}$  алкілом, - $C_{0-8}$ алкіл  $C_{3-8}$ циклоалкілом, - $C_{0-8}$ алкіл NR<sup>312</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>322</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-NR<sup>311</sup>S(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>321</sup>R<sup>331</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-NR<sup>311</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>321</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-CON(R<sup>311</sup>)S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>321</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>312</sup>R<sup>322</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-NR<sup>312</sup>COR<sup>322</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-NR<sup>312</sup>CONR<sup>322</sup>R<sup>332</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-CONR<sup>312</sup>R<sup>322</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-CO<sub>2</sub>R<sup>312</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл(O)<sub>0-2</sub>R<sup>312</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-O- $C_{1-8}$ алкілом, - $C_{0-8}$ алкіл-O- $C_{0-8}$ алкілциклілом, - $C_{0-8}$ алкіл-O- $C_{0-8}$ алкілгетероциклоалкілом, - $C_{0-8}$ алкіл-O- $C_{0-8}$ алкіларилом, -O арилом, - $C_{0-8}$ алкіл-O- $C_{0-8}$ алкілгетарилом, - $C_{0-8}$ алкіларилом, - $C_{0-8}$ алкілгетарилом, - $C_{0-8}$ алкілгетероциклілом, - $C_{0-8}$ алкіл-S- $C_{0-8}$ алкілом, - $C_{0-8}$ алкіл-S- $C_{0-8}$ алкіл  $C_{3-8}$ циклоалкілом, - $C_{0-8}$ алкіл-S- $C_{0-8}$ алкілгетероциклоалкілом, - $C_{0-8}$ алкіл-S- $C_{0-8}$ алкіларилом, - $C_{0-8}$ алкіл-S- $C_{0-8}$ алкілгетарилом, - $C_{0-8}$ алкіл-N(R<sup>312</sup>)- $C_{0-8}$ алкілом, - $C_{0-8}$ алкіл-N(R<sup>312</sup>)- $C_{0-8}$ алкілгетероциклоалкілом, - $C_{0-8}$ алкіл-N(R<sup>312</sup>)- $C_{0-8}$ алкіларилом, - $C_{0-8}$ алкіл-N(R<sup>312</sup>)- $C_{0-8}$ алкілгетарилом, - $C_{0-8}$ алкіл-NR<sup>312</sup>R<sup>322</sup>, - $C_{2-8}$ алкенілом, - $C_{2-8}$ алкінілом, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>; за тієї умови, якщо  $Q^1$  не є 4-бензилокси-2-індолілом;

Y незалежно є воднем, -N( $C_{0-8}$ алкіл)(алкіл $C_{0-8}$ ), гідроксилом, галогеном, оксо, арилом (необов'язково заміщеним однією або декількома групами  $R^{31}$ ), гетарилом (необов'язково заміщеним 1 або декількома групами  $R^{31}$ ), алкіл  $C_{0-6}$ , - $C_{0-8}$ алкіл  $C_{3-8}$ циклоалкілом, - $C_{0-8}$ алкіл NR<sup>311</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>321</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл NR<sup>311</sup>S(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>321</sup>R<sup>331</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-NR<sup>311</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>321</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-CON(R<sup>311</sup>)S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>321</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>311</sup>R<sup>321</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-NR<sup>311</sup>COR<sup>321</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-CONR<sup>311</sup>R<sup>321</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-CONR<sup>311</sup>R<sup>331</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл-CONR<sup>311</sup>R<sup>321</sup>, - $C_{0-8}$ алкіл CO<sub>2</sub>R<sup>311</sup>,  $C_{0-8}$ алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>311</sup>,  $C_{0-8}$ алкіл-O- $C_{1-8}$ алкілом, - $C_{0-8}$ алкіл-O- $C_{0-8}$ алкіл  $C_{3-8}$ циклоалкілом, - $C_{0-8}$ алкіл-O- $C_{0-8}$ алкілгетероцикло-алкілом, - $C_{0-8}$ алкіл-O- $C_{0-8}$ алкіларилом,  $C_{0-8}$ алкіл-O- $C_{0-8}$ алкілгетарилом, - $C_{0-8}$ алкіларилом, - $C_{0-8}$ алкілгетарилом, - $C_{0-8}$ алкілгетероциклілом, - $C_{0-8}$ алкіл-S- $C_{0-8}$ алкілом,  $C_{0-8}$ алкіл-S- $C_{0-8}$ алкіл  $C_{3-8}$ циклоалкілом,  $C_{0-8}$ алкіл-S- $C_{0-8}$ алкілгетероциклоалкілом, - $C_{0-8}$ алкіл-S- $C_{0-8}$ алкіларилом, - $C_{0-8}$ алкіл-S- $C_{0-8}$ алкілгетарилом, - $C_{0-8}$ алкіл-N(R<sup>311</sup>)- $C_{0-8}$ алкілом, - $C_{0-8}$ алкіл-N(R<sup>311</sup>)- $C_{0-8}$ алкіл  $C_{3-8}$ циклоалкілом, - $C_{0-8}$ алкіл-N(R<sup>311</sup>)- $C_{0-8}$ алкілгетероциклоалкілом, - $C_{0-8}$ алкіл-N(R<sup>311</sup>)- $C_{0-8}$ алкіларилом, - $C_{0-8}$ алкіл-N(R<sup>311</sup>)- $C_{0-8}$ алкілгетарилом, - $C_{0-8}$ алкіл-NR<sup>311</sup>R<sup>321</sup>, - $C_{2-8}$ алкенілом, - $C_{2-8}$ алкінілом, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>; за тієї умови, що  $Q^1$  не є 2-карбоксі-5-бензо[b]тіофенілом;

$G^{11}$  є галогеном, оксо, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>312</sup>, -NR<sup>312</sup>R<sup>322</sup>, -C(O)R<sup>312</sup>, -C(O) $C_{3-8}$ циклоалкілом, -CO<sub>2</sub> $C_{3-8}$ циклоалкілом, -CO<sub>2</sub>R<sup>312</sup>, -C(=O)NR<sup>312</sup>R<sup>322</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>312</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>312</sup>R<sup>322</sup>, NR<sup>312</sup>C(=O)R<sup>322</sup>, NR<sup>312</sup>C(=O)OR<sup>322</sup>, NR<sup>312</sup>C(=O)NR<sup>322</sup>R<sup>332</sup>, NR<sup>312</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>322</sup>, -

$E^1$  в у кожному випадку є незалежно галогеном,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OR^{31}$ ,  $-NR^{31}R^{32}$ ,  $-C(=O)R^{31}$ ,  $-CO_2R^{31}$ ,  $-CONR^{31}R^{32}$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)_{0-2}R^{31}$ ,  $-S(O)_{0-2}NR^{31}R^{32}$ ,  $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ ,  $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ ,  $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ ,  $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ ,  $-C(=S)OR^{31}$ ,  $-C(=O)SR^{31}$ ,  $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}$ ,  $-NR^{31}C(=NR^{31})SR^{31}$ ,  $-OC(=O)OR^{31}$ ,  $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ ,  $-OC(=O)SR^{31}$ ,  $-SC(=O)OR^{31}$ ,  $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ ,  $-C_{0-10}$ алкілом,  $-C_{2-10}$ алкенілом,  $-C_{2-10}$ алкінілом,  $-C_{1-10}$ алкокси  $C_{1-10}$ алкілом,  $-C_{1-10}$ алкокси  $C_{2-10}$ алкенілом,  $-C_{1-10}$ алкокси  $C_{2-10}$ алкінілом,  $-C_{1-10}$ алкілітіо  $C_{1-10}$ алкілом,  $-C_{1-10}$ алкілітіо  $C_{2-10}$ алкенілом,  $-C_{1-10}$ алкілітіо  $C_{2-10}$ алкінілом, цикло  $C_3$ -алкілом, цикло  $C_3$ -алкенілом, цикло  $C_3$ -алкіл  $C_{1-10}$ алкілом, цикло  $C_3$ -алкеніл  $C_{1-10}$ алкілом, -цикло  $C_3$ -алкіл  $C_{2-10}$ алкенілом, -цикло  $C_3$ -алкеніл  $C_{2-10}$ алкенілом, -цикло  $C_3$ -алкіл  $C_{2-10}$ алкінілом, -цикло  $C_3$ -алкеніл  $C_{2-10}$ алкінілом, -гетероцикліл-  $C_{0-10}$ алкілом, -гетероцикліл- $C_{2-10}$ алкенілом, або -гетероцикліл- $C_{2-10}$ алкінілом, будь-який з яких може бути неово'яково заміщеним одним або більше замісниками, які незалежно є галогеном, оксо,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OR^{31}$ ,  $-NR^{31}R^{32}$ ,  $-C(=O)R^{31}$ ,  $-CO_2R^{31}$ ,  $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)_{0-2}R^{31}$ ,  $-SO_2NR^{31}$ ,  $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ ,  $-NR^{31}C(=O)OR^{31}$ ,  $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ ,  $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{31}$ ,  $-C(=S)OR^{31}$ ,  $-C(=O)SR^{31}$ ,  $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}$ ,  $-NR^{31}C(=NR^{31})OR^{33}$ ,  $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ ,  $-OC(=O)OR^{31}$ ,  $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ ,  $-OC(=O)SR^{31}$ ,  $-SC(=O)OR^{31}$ ,  $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ .

або  $E^1$  у кожному випадку незалежно є арил- $C_{0-10}$ алкілом, арил- $C_{2-10}$ алкенілом, арил- $C_{2-10}$ алкінілом, гетарил- $C_{0-10}$ алкілом, гетарил- $C_{2-10}$ алкенілом або гетарил- $C_{2-10}$ алкінілом, де місце приєднання може бути як ліворуч, так і праворуч, як зазначено, будь-який з них є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, які незалежно можуть бути галогеном,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OR^{31}$ ,  $-NR^{31}R^{32}$ ,  $-C(O)R^{31}$ ,  $-CO_2R^{31}$ ,  $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)_{0-2}R^{31}$ ,  $S(O)_{0-2}NR^{31}R^{32}$ ,  $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ ,  $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ ,  $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ ,  $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ ,  $-C(=S)OR^{31}$ ,  $-C(=O)SR^{31}$ ,  $NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{31}$ ,  $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ ,  $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ ,  $OC(=O)OR^{31}$ ,  $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ ,  $OC(=O)SR^{31}$ ,  $-SC(=O)OR^{31}$  або  $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$  замісниками;

у випадках  $-NR^{31}R^{32}$ ,  $-NR^{311}R^{321}$ ,  $-NR^{312}R^{322}$ ,  $-NR^{332}R^{341}$ ,  $-NR^{313}R^{323}$  та  $-NR^{323}R^{333}$  які відповідають  $R^{31}iR^{32}$ ,  $R^{311}iR^{321}$ ,  $R^{312}iR^{322}$ ,  $R^{313}iR^{323}$ ,  $R^{323}iR^{333}$  необов'язково разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 10-членне насичене або ненасичене кільце; де зазначене кільце в кожному випадку, незалежно, є необов'язково заміщеним одним або більше незалежними замісниками, які можуть бути  $-N(C_{0-8}алкіл)(C_{0-8}алкіл)$ , гідроксилом, галогеном, оксо, арилом, гетарилом,  $C_{0-6}$  алкілом,  $C_{0-8}$ алкіл  $C_{3-8}$ циклоалкілом,  $-C_{0-8}алкіл-N(C_{0-8}алкіл)S(O)_{0-2}C_{0-8}алкілом$ ,  $-C_{0-8}алкіл-N(C_{0-8}алкіл)S(O)_{0-2}N(C_{0-8}алкіл)(C_{0-8}алкілом)$ ,  $C_{0-8}алкіл-N(C_{0-8}алкіл)CO_2(C_{0-8}алкілом)$ ,  $-C_{0-8}алкіл-CON((C_{0-8}алкіл)S(O)_{0-2}(C_{0-8}алкілом))$ ,  $-C_{0-8}алкіл-S(O)_{0-2}N(C_{0-8}алкіл)(C_{0-8}алкілом)$ ,  $-C_{0-8}алкіл-N(C_{0-8}алкіл)CO(C_{0-8}алкілом)$ ,  $-C_{0-8}алкіл-N(C_{0-8}алкіл)CON(C_{0-8}алкіл)(C_{0-8}алкілом)$ ,  $-C_{0-8}алкіл-CON(C_{0-8}алкіл)(C_{0-8}алкілом)$ ,  $-C_{0-8}алкіл-CO_2(C_{0-8}алкілом)$ ,  $-C_{0-8}алкіл S(O)_{0-2}(C_{0-8}алкілом)$ ,  $-C_{0-8}алкіл-O-C_{0-8}алкілом$ ,  $-C_{0-8}алкіл-O-C_{0-8}алкілциклілом$ ,  $-C_{0-8}алкіл-O-C_{0-8}алкілгетероциклоалкілом$ ,  $-C_{0-8}алкіл-O-C_{0-8}алкіларилом$ ,  $-O$  арилом,  $-C_{0-8}алкіл-O-C_{0-8}алкілгетарилом$ ,  $-C_{0-8}алкіл-S-C_{0-8}алкілом$ ,  $-C_{0-8}алкіл-S-C_{0-8}алкіл  $C_{3-8}$ циклоалкілом$ ,  $-C_{0-8}алкіл-S-C_{0-8}алкілгетероцикло-алкілом$ ,  $-C_{0-8}алкіл-S-C_{0-8}алкіларилом$ ,  $-C_{0-8}алкіл-S-C_{0-8}алкілгетарилом$ ,  $-C_{0-8}алкіл-N(C_{0-8}алкіл)-C_{0-8}алкілом$ ,  $-C_{0-8}алкіл-N(C_{0-8}алкіл)-C_{0-8}алкіл  $C_{3-8}$ циклоалкілом$ ,  $-C_{0-8}алкіл-N(C_{0-8}алкіл)-C_{0-8}алкілгетероциклоалкілом$ ,  $-C_{0-8}алкіл-N(C_{0-8}алкіл)-C_{0-8}алкіл- $C_{0-8}$ алкіларилом$ ,  $-C_{0-8}алкіл-N(C_{0-8}алкіл)-C_{0-8}алкіл-гетарилом$ ,  $C_{2-8}$ алкенілом,  $C_{2-8}$ алкінілом,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ , де зазначене кільце в кожному випадку необов'язково містить незалежно один або більше гетероатомів, які відрізняються від азоту.

m дорівнює 0, 1, 2 або 3;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

aa дорівнює 0 або 1; i

за умови, що формула (I)- це не

транс-4-[8-аміно-1-(7-хлоро-4-гідрокси-1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-a]пірацин-3-іл]циклогексанкарбонова кислота,

цис-3-[8-аміно-1-(7-хлоро-1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-a]пірацин-3-іл]циклобутанкарбонова кислота,

транс-4-[8-аміно-1-(7-(3-ізопропіл)феніл-1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-a]пірацин-3-

іл]циклогексанкарбонова кислота або транс-4-[аміно-1-(7-(2,5-дихлор)феніл-1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-a]пірацин-3-іл]циклогексанкарбонова кислота.

[13] Відповідно до даного аспекту цього винаходу сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі представлені формулою I, де  $X_1$  та  $X_2$  є  $CH$ ;  $X_3$  та  $X_5$  є  $N$ ;  $X_4$ ,  $X_6$ , та  $X_7$  є  $C$ ; інші змінні відповідають визначеним вище для формули I.

[14] В одному втіленні даного аспекту цього винаходу сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі представлені формулою I, де  $X_1$  та  $X_2$  є  $CH$ ;  $X_3$  та  $X_5$  є  $N$ ;  $X_4$ ,  $X_6$ , та  $X_7$  є  $C$ ;  $Q^1$  є  $A(R^1)_mB(W)_n$ ; інші змінні відповідають визначеним вище для формули I.

[15] В іншому втіленні даного аспекту цього винаходу сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі представлені формулою I, де  $X_1$  та  $X_2$  є  $CH$ ;  $X_3$  та  $X_5$  є  $N$ ;  $X_4$ ,  $X_6$ , та  $X_7$  є  $C$ ;  $Q^1$  є  $B(G^{11})_nA(Y)_m$ ; інші змінні відповідають визначеним вище для формули I.

[16] В іншому втіленні даного аспекту цього винаходу сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі представлені формулою I, де  $X_1$  та  $X_2$  є  $CH$ ;  $X_3$  та  $X_5$  є  $N$ ;  $X_4$ ,  $X_6$ , та  $X_7$  є  $C$ ;  $Q^1$  є необов'язково заміщеним індолілом; інші змінні відповідають визначеним вище для формули I.

[17] В іншому втіленні даного аспекту цього винаходу сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі представлені формулою I, де  $X_1$  та  $X_2$  є  $CH$ ;  $X_3$  та  $X_5$  є  $N$ ;  $X_4$ ,  $X_6$ , та  $X_7$  є  $C$ ;  $Q^1$  є необов'язково заміщеним бензотієнілом; інші змінні відповідають визначеним вище для формули I.

[18] В іншому втіленні даного аспекту цього винаходу сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі представлені формулою I, при цьому  $X_1$  та  $X_2$  є  $CH$ ;  $X_3$  та  $X_5$  є  $N$ ;  $X_4$ ,  $X_6$ , та  $X_7$  є  $C$ ;  $Q^1$  є необов'язково заміщеним бензімідазолілом; інші змінні відповідають визначеним вище для формули I.

[19] В іншому втіленні даного аспекту цього винаходу сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі представлені формулою I, при цьому  $X_1$  та  $X_2$  є  $CH$ ;  $X_3$  та  $X_5$  є  $N$ ;  $X_4$ ,  $X_6$ , та  $X_7$  є  $C$ ;  $Q^1$  є необов'язково заміщеним бензоксазолілом; інші змінні відповідають визначеним вище для формули I.

[20] У відповідності із другим аспектом даного винаходу сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі представлені формулою I, при цьому  $X_1$  є  $CH$ ;  $X_2$ ,  $X_3$  та  $X_5$  є  $N$ ;  $X_4$ ,  $X_6$ , та  $X_7$  є  $C$ ; інші змінні відповідають визначеним вище для формули I.

[21] В іншому втіленні другого аспекту даного винаходу сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі представлені формулою I, при цьому  $X_1$  є  $CH$ ;  $X_2$ ,  $X_3$  та  $X_5$  є  $N$ ;  $X_4$ ,  $X_6$ , та  $X_7$  є  $C$ ;  $Q^1$  є  $A(R^1)_mB(W)_n$ ; інші змінні відповідають визначеним вище для формули I.

[22] В іншому втіленні другого аспекту даного винаходу сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі представлені формулою I, при цьому  $X_1$  є  $CH$ ;  $X_2$ ,  $X_3$  та  $X_5$  є  $N$ ;  $X_4$ ,  $X_6$ , та  $X_7$  є  $C$ ;  $Q^1$  є  $B(G^{11})_nA(Y)_m$ ; інші змінні відповідають визначеним вище для формули I.

[23] В іншому втіленні другого аспекту даного винаходу сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі представлені формулою I, при цьому  $X_1$  є  $CH$ ;

$X_2, X_3$  та  $X_5 \in N$ ;  $X_4, X_6$ , та  $X_7 \in C$ ;  $Q^1$  є необов'язково заміщеним індолілом; інші змінні відповідають визначеним вище для формули I.

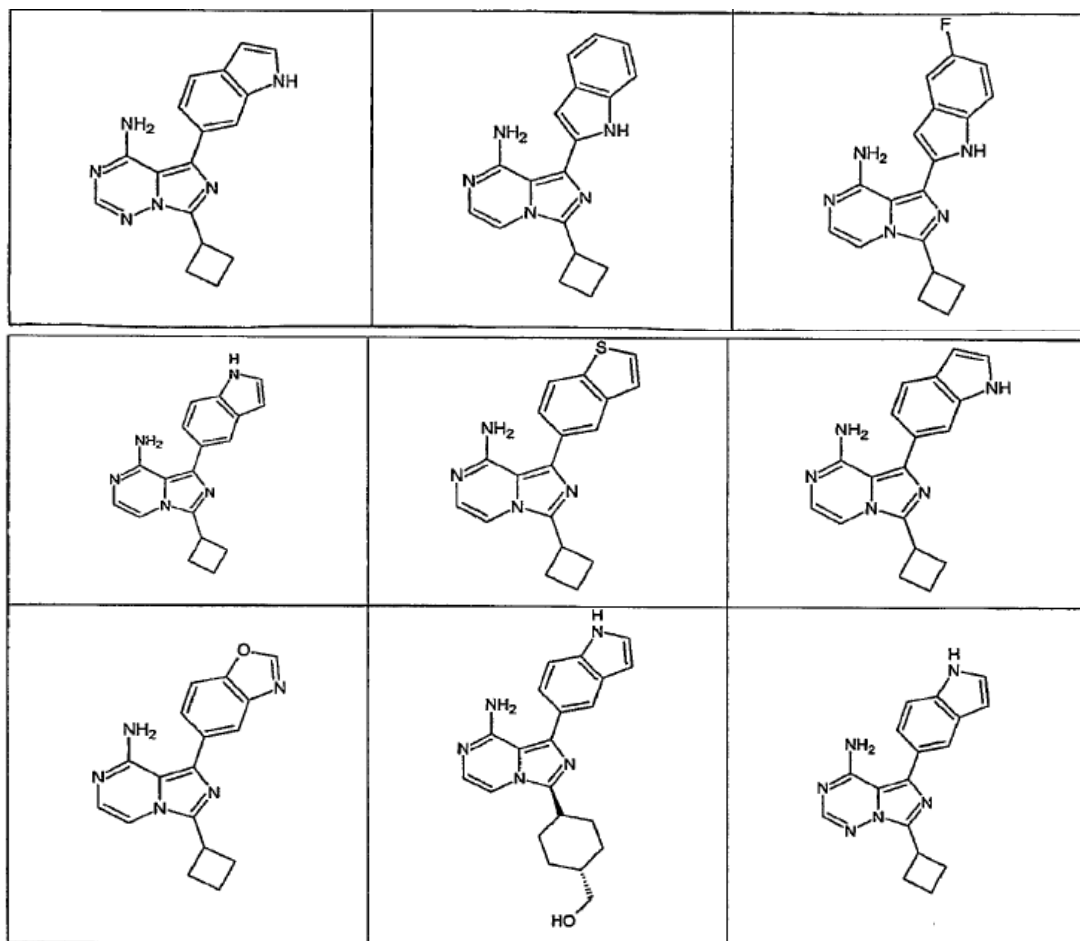
[24] В іншому втіленні другого аспекту даного винаходу сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі представлені формулою I, при цьому  $X_1 \in CH$ ;  $X_2, X_3$  та  $X_5 \in N$ ;  $X_4, X_6$ , та  $X_7 \in C$ ;  $Q^1$  є необов'язково заміщеним бензімідазолілом; інші змінні відповідають визначеним вище для формули I.

[25] В іншому втіленні другого аспекту даного винаходу сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі представлені формулою I, при цьому  $X_1 \in CH$ ;

$X_2, X_3$  та  $X_5 \in N$ ;  $X_4, X_6$ , та  $X_7 \in C$ ;  $Q^1$  є необов'язково заміщеним бензоксазолілом; інші змінні відповідають визначеним вище для формули I.

[26] В іншому втіленні другого аспекту даного винаходу сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі представлені формулою I, при цьому  $X_1 \in CH$ ;  $X_2, X_3$  та  $X_5 \in N$ ;  $X_4, X_6$ , та  $X_7 \in C$ ;  $Q^1$  є необов'язково заміщеним бензотієнілом; інші змінні відповідають визначеним вище для формули I.

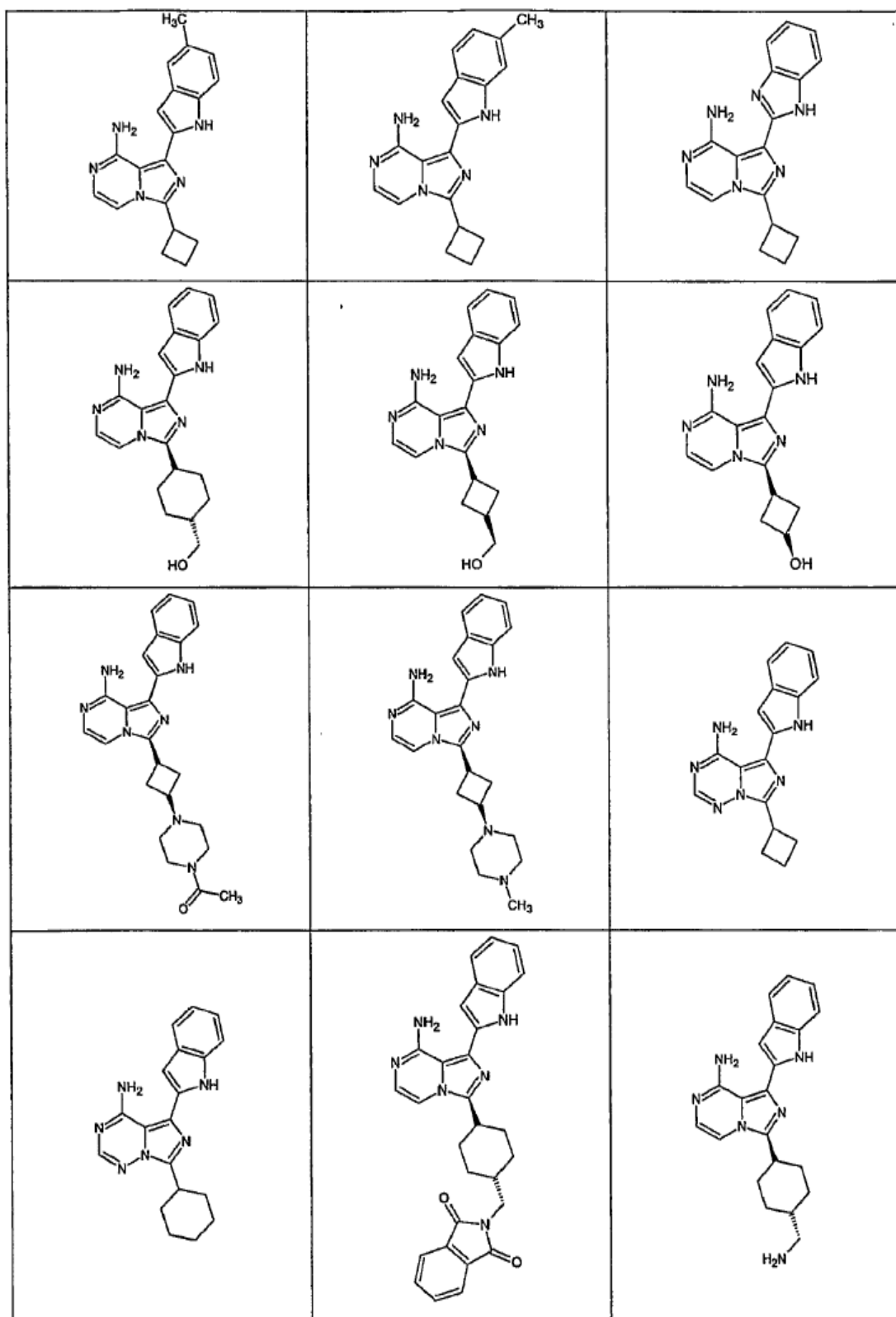
[27] Сполуки відповідно до даного винаходом або їх фармацевтично прийнятні солі включають:



121

94070

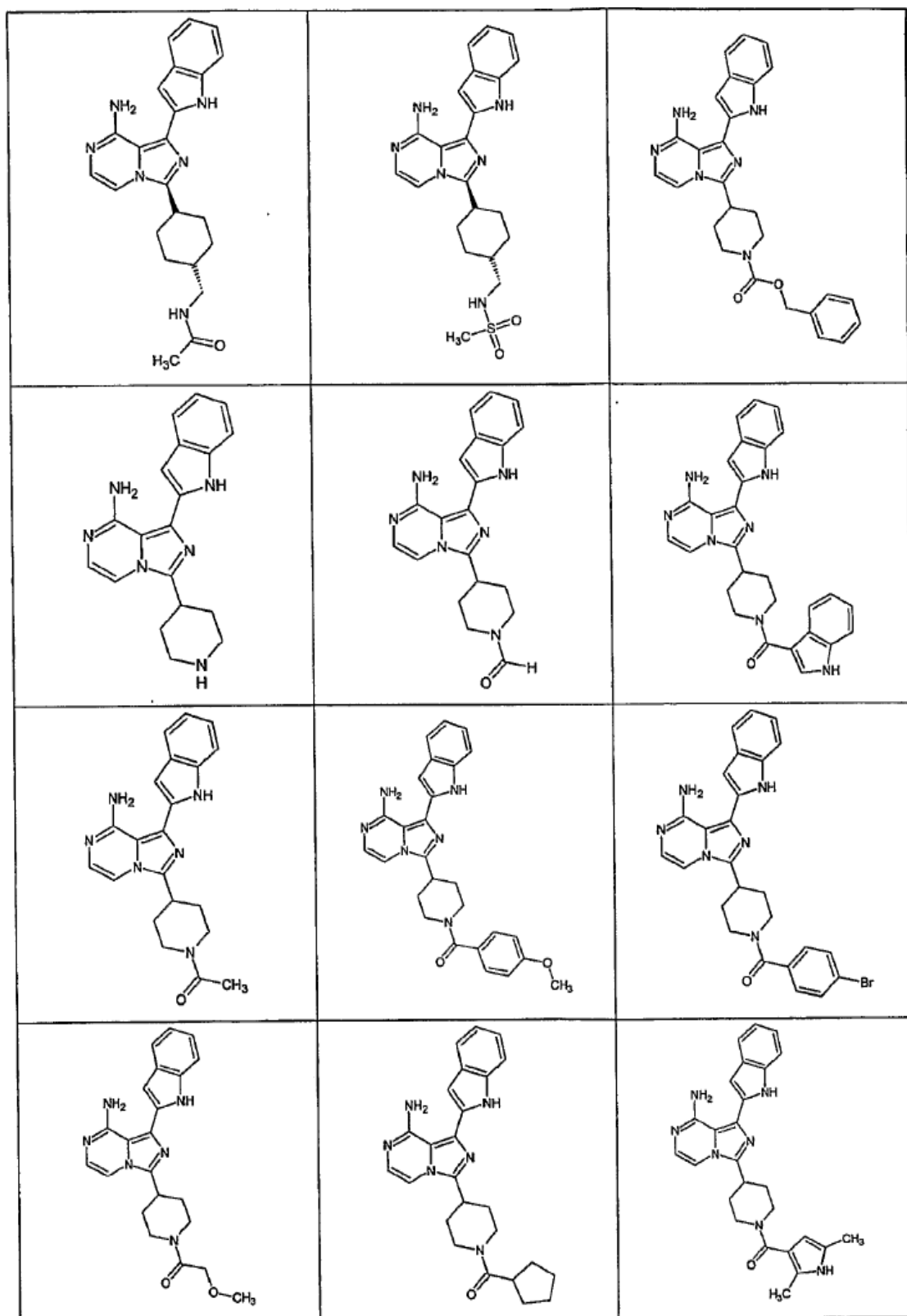
122



123

94070

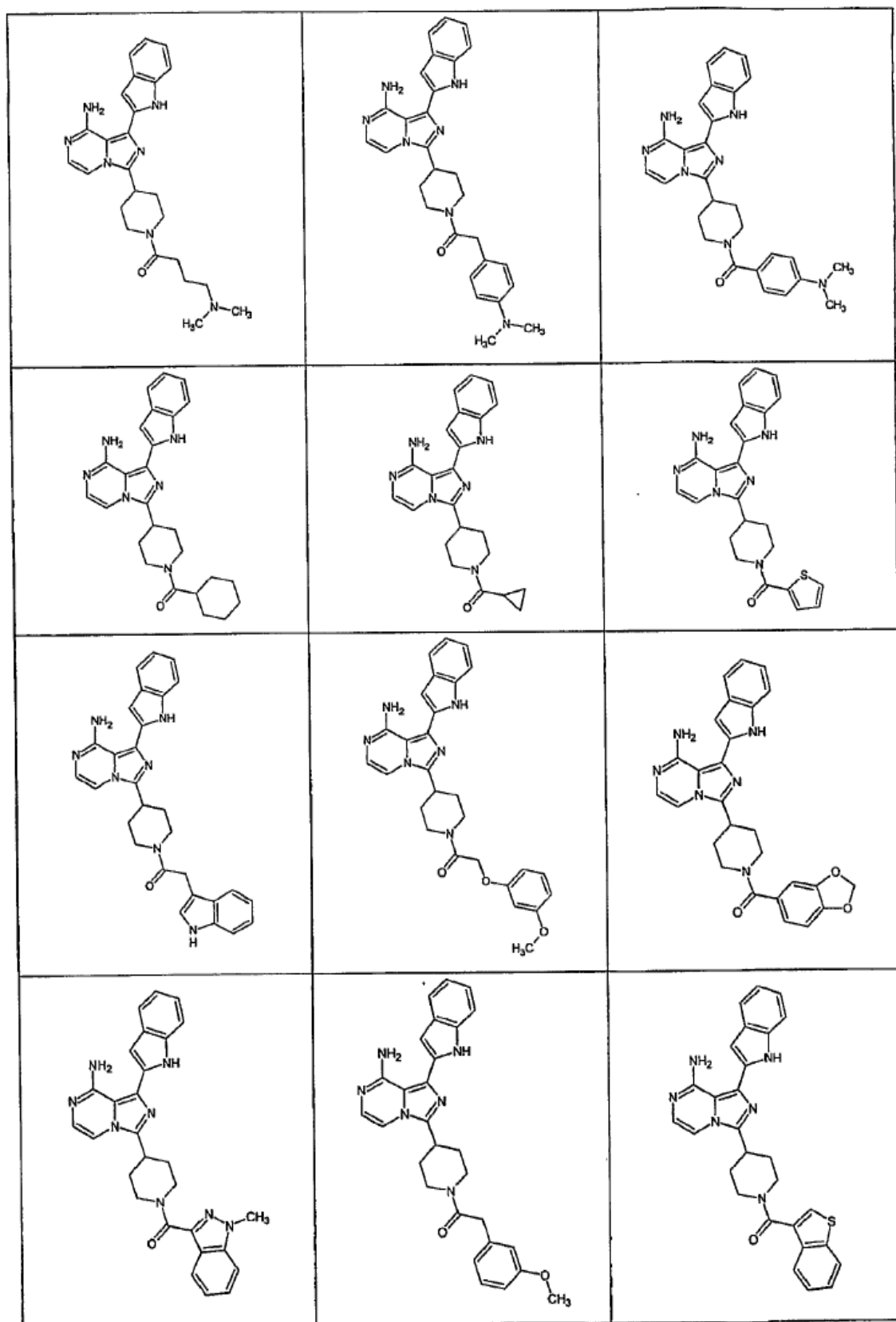
124



125

94070

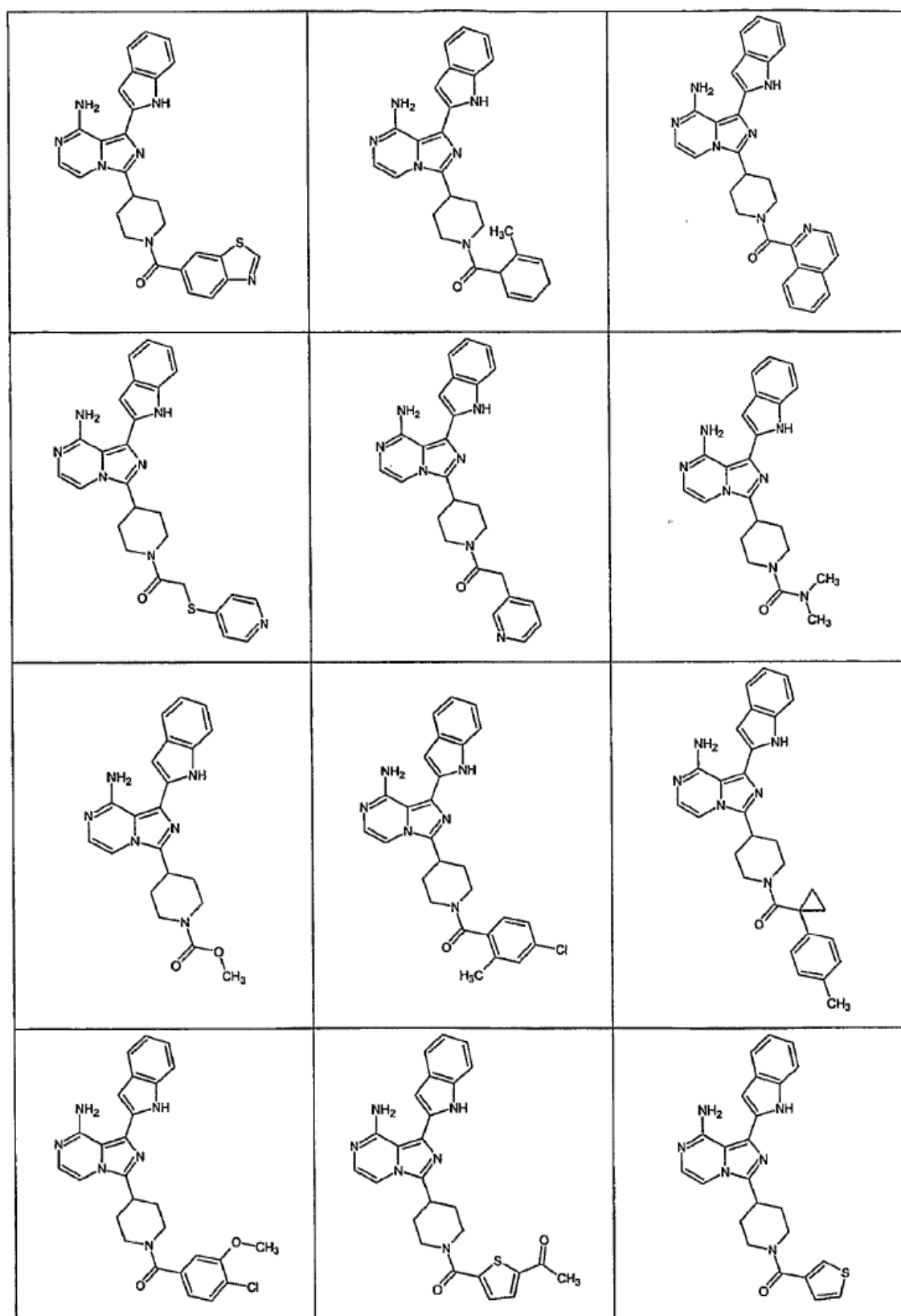
126



127

94070

128

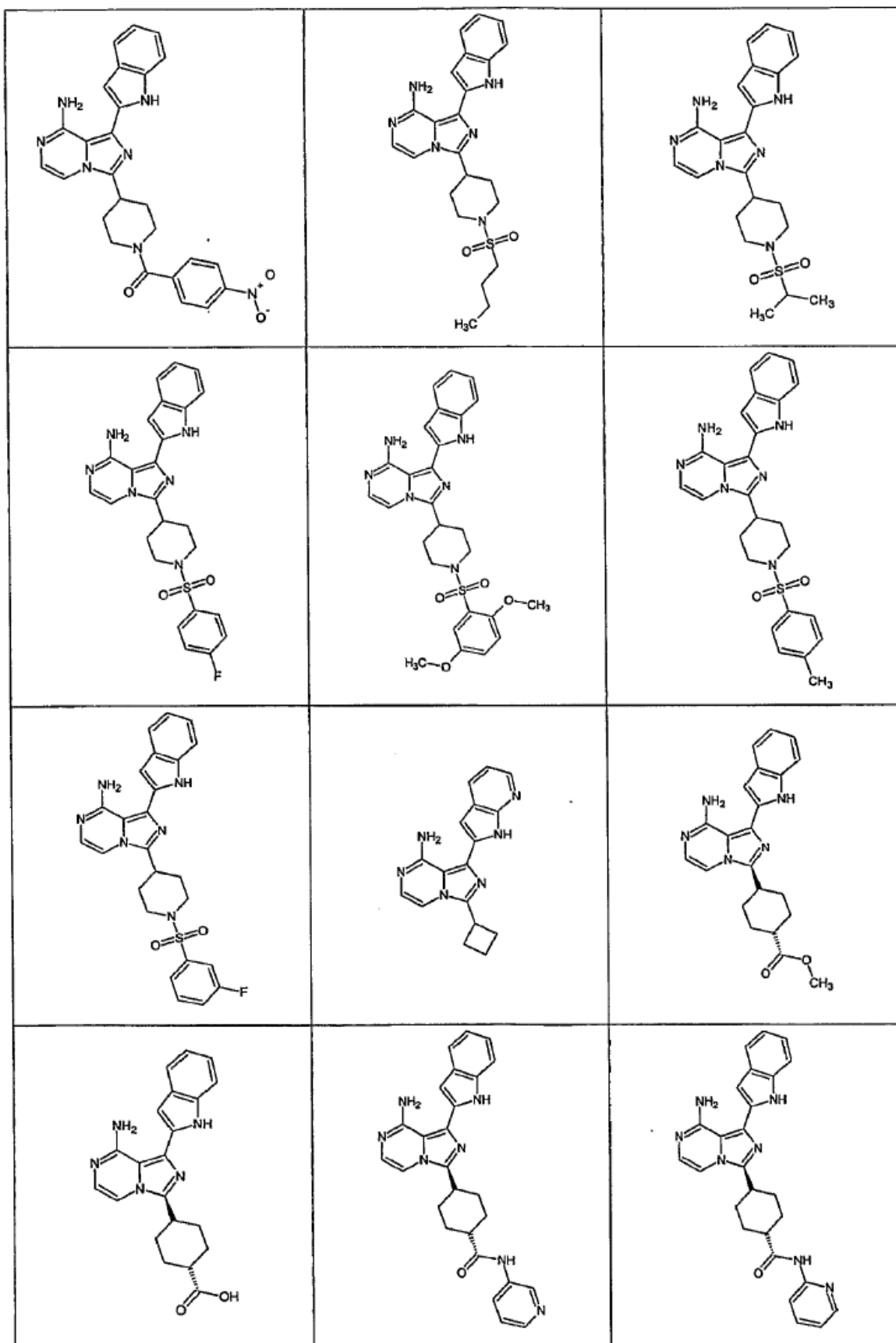




129

94070

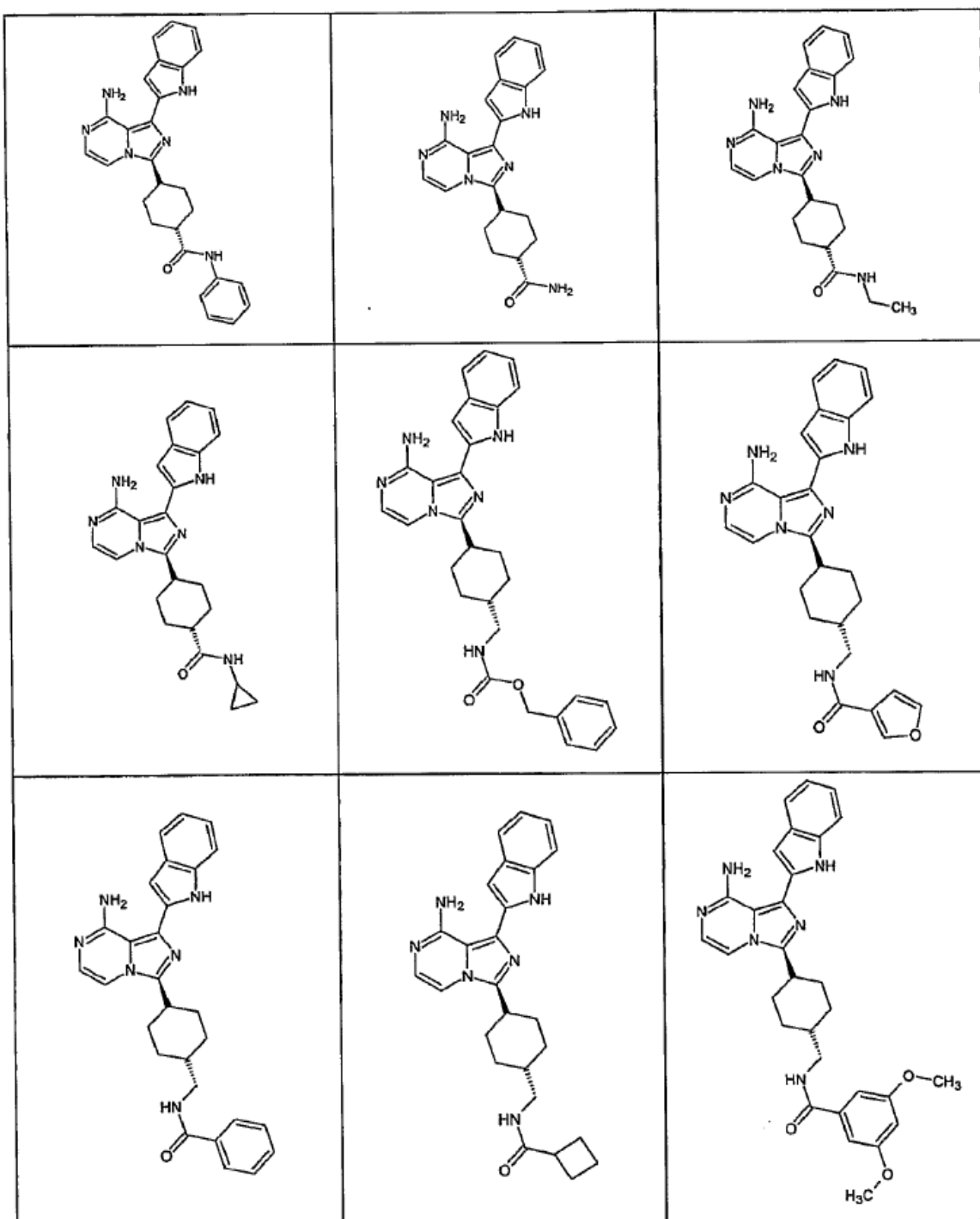
130



131

94070

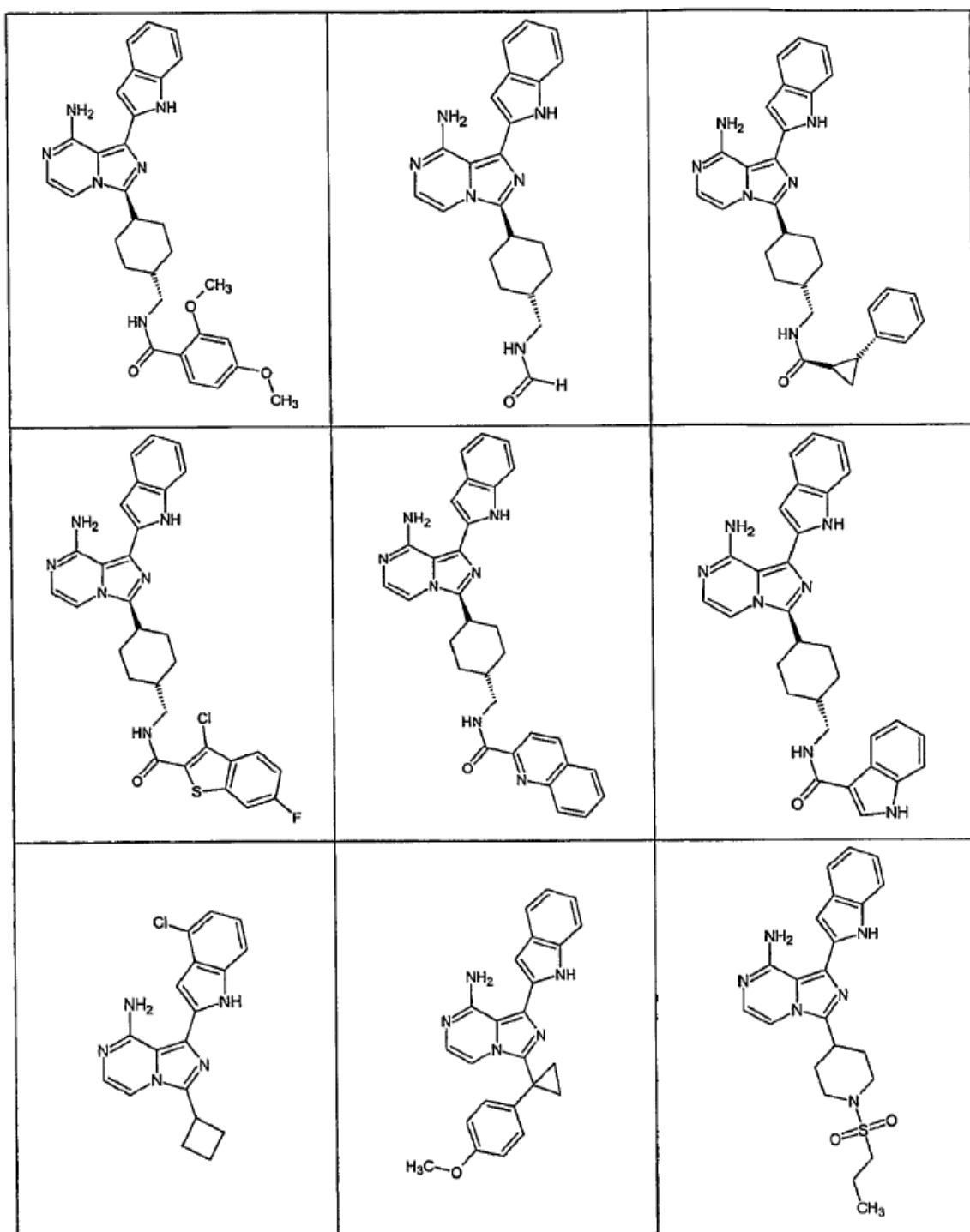
132



133

94070

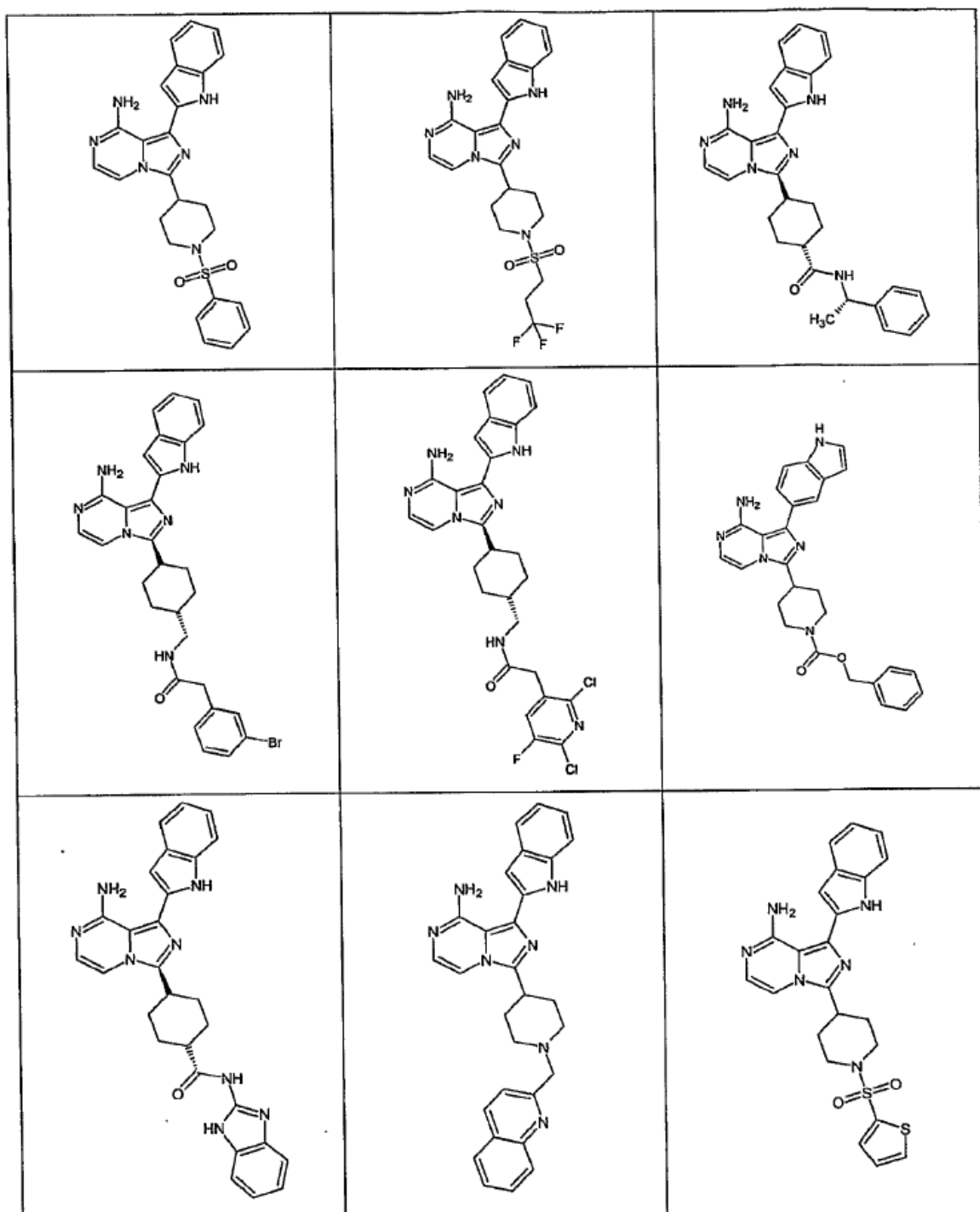
134

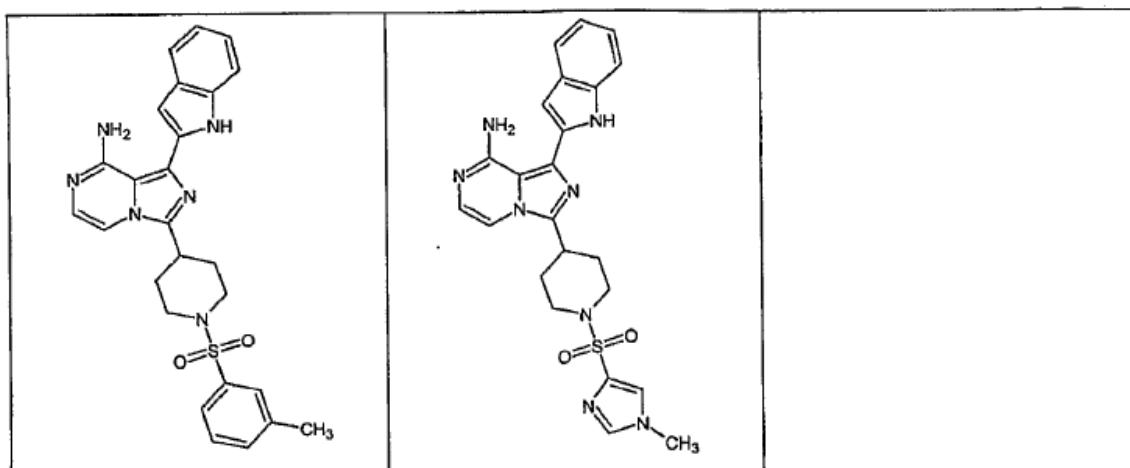


135

94070

136





[28] Даний винахід включає композицію, яка містить сполуку за формулою I, або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

[29] Даний винахід включає композицію, яка містить сполуку за формулою I, або її фармацевтично прийнятну сіль і антинеопластичний, протипухлинний, антиангіогенний або хіміотерапевтичний засіб.

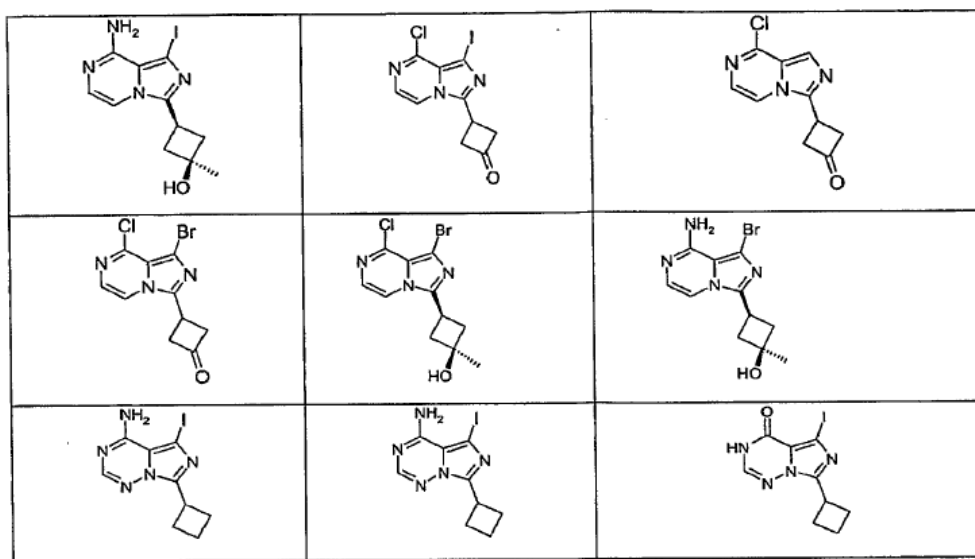
[30] Даний винахід включає спосіб лікування гіперпроліферативного порушення, який включає етап введення ефективної кількості сполуки за формулою I або її фармацевтично прийнятної солі.

[31] Даний винахід включає спосіб лікування гіперпроліферативного порушення, який включає етап введення ефективної кількості сполуки за формулою I або її фармацевтично прийнятної солі, при цьому до гіперпроліферативного порушення відноситься рак молочної залози, рак легенів,

недрібноклітинний рак легені, рак нирок, нирково-клітинна карцинома, рак передміхурової залози, рак крові, рак печінки, рак яєчників, рак щитовидної залози, рак ендометрію, рак шлунково-кишкового тракту, лімфома, нирково-клітинна карцинома (?), лімфома клітин кори головного мозку, або рак ендометрію (?).

[32] Даний винахід включає спосіб лікування ревматоїдного артриту, синдрому гамартоми, відторгнення трансплантата, запального захворювання внутрішніх органів (IBD), розсіяного склерозу, пригнічення імунітету, який включає етап введення ефективної кількості сполуки за формулою I або її фармацевтично прийнятної солі.

[33] Даний винахід включає проміжні сполуки, які можуть бути корисними для одержання сполук запропонованих даним винаходом. Ці проміжні хімічні сполуки містять сполуки, які представлені наступними сполуками або їх фармацевтично прийнятними солями:




[34] За всіх вищевказаних обставин виключається використання заборонених або нестабільних валентностей, зв'язків N-S, та N-галоген.

[35] Термін «алкіл», у тому значенні, яке використовується тут, якщо не буде зроблено спеціального застереження, так само як та інші групи речовин із приставкою «алк», як, наприклад, алкокси, алканіл, алкеніл, алкініл та подібні до них означають вуглецеві ланцюжки, які можуть бути лінійними, розгалуженими або їх поєднанням. До алкільних груп відносяться метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, втор- і трет-бутил, пентил, гексил, гептил та інші подібні до них. «Алкеніл», «алкініл» та інші подібні до них терміни мають відношення до вуглецевих ланцюжків, які містять як мінімум один ненасичений вуглець-вуглецевий зв'язок.

[36] Як зазначено в даному документі, «C<sub>0</sub>-алкіл», наприклад, використовується для позначення алкілу, у якому налічується 0-4 атоми вуглецю, а саме 0, 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю, конфігурація розміщення яких може бути прямою або розгалуженою. Алкіл, у якому не міститься вугле-

цю, є воднем, якщо алкіл відноситься до термінальної групи. Алкіл, у якому не міститься вуглецю, є прямим зв'язком, якщо алкіл відноситься до зв'язуючої (з'єднуючої) групи.

[37] Терміни «циклоалкіл», «кільце вуглецевого циклу», «циклічний» або «цикліл» означають 3-10-членні моно- або поліциклічні ароматичні, частково ароматичні або неароматичні кільця вуглецевих циклів, які не містять гетероатомів, а включають моно-, бі- та трициклічні насичені вуглецеві цикли, а також конденсовані та місткові структури. Подібні конденсовані кільцеві системи можуть містити одне кільце, яке є частково або повністю не насиченим, як, наприклад, бензольне кільце, яке служить для утворення такої конденсованої кільцевої системи, як, наприклад, бензовмісні вуглецеві цикли. Циклоалкіл містить у собі такі конденсовані кільцеві системи, як спіроконденсовані кільцеві системи. Приклади кілець циклоалкілу та карбоциклічних кілець включають C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і дека-гідронафталін, адамантан, ін-

даніл, 1,2,3, 4-тетрагідронафталін та подібні речовини.

[38] Термін «галоген» означає атоми фтору, хлору, бром, йоду.

[39] Термін «карбамоїл» означає, якщо не буде зроблено спеціального застереження,  $-C(O)-NH-$  або  $NH-C(O)-$ .

[40] Термін «арил» добре відомий хімікам. Кращими арильними групами є феніл та нафтил.

[41] Термін «гетарил» добре відомий хімікам. Під ним слід розуміти 5- або 6-членні гетероарильні кільця, які містять 1-4 гетероатоми кисню, сірки й азоту, при цьому кисень та сірка не є сусідніми один з одним. Прикладами даних гетероарильних кілець є фурил, тієніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізатіазоліл, тріазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл і тріазиніл. Термін «гетарил» включає гетарильні кільця з конденсованою вуглецево-циклічною кільцевою структурою, яка є частково або повністю ненасиченою, як, наприклад, бензольне кільце для утворення бензолконденсованого гетарилу. Наприклад, бензимидазол, бензоксазол, бензотіазол, бензофуран, хінолін, ізохінолін, хіноксалін та інші.

[42] Якщо не буде зроблено спеціального застереження, терміни «гетероциклічне кільце», «гетероцикл», «гетероциклічний», «гетероцикліл» є еквівалентами й означають циклічну структуру, яка також містить один або кілька атомів, які незалежно обрані з поміж N, O та S (також оксидів N і S) за тієї умови, що подібні похідні мають визначену й стабільну валентність. Під цими термінами мають на увазі 8-членні насичені кільця, які містять один або два гетероатома, обраних з поміж кисню, сірки й азоту. Серед прикладів гетероциклічних кілець можна назвати ацетидин, оксетан, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, оксепан, оксокан, тіетан, тіазолідин, оксазолідин, оксазетидин, піразолідин, ізоксазолідин, ізотіазолідин, тетрагідротіофен, тетрагідротіопіран, тіепан, тіокан, азетидин, піролідин, піперидин, азепан, азокан, [1,3]діоксан, оксазолідин, піперазин, гомопіперазин, морфолін, тіоморфолін тощо. Іншими прикладами гетероциклічних кілець служать окислені форми сірководневих кілець. Таким чином, тетрагідротіофен-1-оксид, тетрагідротіофен-1,1-діоксид, тіоморфолін-1-оксид, тіоморфолін-1,1-діоксид, тетрагідротіопіран-1-оксид, тетрагідротіопірану-1,1-діоксид, тіазолідин-1-оксид, тіазолідин-1,1-діоксид також вважаються гетероциклічними кільцями. Під терміном «гетероциклічний» також мають на увазі конденсовані кільцеві системи; включаючи збуджені (het-het?) системи, цей термін може означати вуглецево-циклічне кільце, яке є частково або повністю не насиченим, як, наприклад, бензольне кільце для утворення бензовмісних гетероциклів. Приклади: 3,4-дигідро-1,4-бензодіоксин, тетрагідрохінолін, тетрагідроізохінолін, тощо.

[43] Описані тут хімічні сполуки можуть містити один або декілька асиметричних центрів і, отже, це може призвести до утворення діастереоізомерів і оптичних ізомерів. Даний винахід включає всі подібні можливі діастереоізомери, а також їх ра-

цемічні суміші, їхні, значною мірою чисті, дозволені енантіомери, всі можливі геометричні ізомери та їхні фармацевтично прийнятні солі. Вищевказана формула I продемонстрована без урахування певної стереохімії на відповідних положеннях. Даний винахід включає всі стереоізомери за формулою I та їхні фармацевтично прийнятні солі. Крім того, включена суміш стереоізомерів, а також ізольованих специфічних стереоізомерів. У ході виконання процедур синтезу речовин, використаних для одержання подібних сполук, або в процесах рацемізації або епімеризації, які добре відомі фахівцям у даній галузі, у результаті даних процедур може вийти суміш стереоізомерів.

[44] Даний винахід також охоплює фармацевтичну композицію, яка містить сполуку за формулою I у поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм.

[45] Бажано, щоб композиція містила фармацевтично прийнятний носій і терапевтично ефективну кількість сполуки за формулою I, як зазначено вище (або її фармацевтично прийнятну сіль).

[46] Більше того, винахід у його кращому втіленні охоплює фармацевтичну композицію для лікування хвороб за допомогою інгібування mTOR, яка включає фармацевтично прийнятний носій та нетоксичну ефективну для терапевтичних цілей кількість сполуки за формулою I, як зазначено вище (або її фармацевтично прийнятної солі).

[47] Термін «фармацевтично прийнятні солі» означає солі, які отримані з фармацевтично прийнятних нетоксичних лугів або кислот. Якщо сполука запропонована даним винаходом є кислотною, то її сіль відповідно може легко бути отримана з фармацевтично прийнятних нетоксичних лугів, включаючи неорганічні та органічні луги. Солі, отримані з таких неорганічних лугів, містять алюміній, амоній, кальцій, мідь (солі одно- та дво- валентної міді), окисне залізо, закисне залізо, літій, магній, марганець (солі одно- та двовалентного марганцю), калій, натрій, цинк та їм подібні солі. Особлива перевага віддається солям амонію, кальцію, магнію, калію, натрію. Солі, отримані з фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних лугів, містять солі первинних, вторинних, третинних амінів, а також циклічних і заміщених амінів, як, наприклад, амінів, отриманих природним та синтетичним способом. Інші фармацевтично прийнятні органічні нетоксичні луги, з яких утворюються солі, містять іонообмінні смоли, як, наприклад, аргінін, бетаїн, кофеїн, N',N'-дібензилетиленадіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіно-етанол, етаноламін, етилендіамін N-етилморфолін, N-етил-піперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінні смоли, прокаїн, пурин, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трометамін тощо.

[48] Якщо сполука відповідно запропонована даним винаходом є лужною, то її сіль відповідно може легко бути отримана з нетоксичних кислот, включаючи неорганічні та органічні кислоти. Дані кислоти включають, наприклад, оцтову, бензолсульфонову, бензойну, камфорсульфонову, ли-

монну, етансульфонову, фумарову, глюконову, глутамінову, бромисто-водневу, соляну, ізетіонічну, молочну, малеїнову, яблучну, метансульфонову, слизову, азотну, памоеву, пантотенову, фосфорну, бурштинову, сірчану, виннокам'яну кислоту, п-толуолсульфонову кислоту та інші. Особлива перевага надається лимонній, бромисто-водневій, соляній, малеїновій, фосфорній, сірчаній та виннокам'яній кислотам.

[49] Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу містять сполуку, представлену формулою I, (або її фармацевтично прийнятну сіль) як активний інгредієнт, фармацевтично прийнятний носій та, не обов'язково, інші лікарські компоненти або активуючі добавки. Фармацевтичні композиції включають композиції, призначені для перорального, ректального, локального та парентерального (включаючи підшкірне, внутрішньом'язеве та внутрішньовенне) введення, хоча в кожному конкретному випадку найбільш придатний спосіб визначається залежно від стану організму пацієнта, походження та складності протікання захворювання, для лікування якого вводиться активний інгредієнт. Фармацевтичні композиції можуть бути зручно порційно впаковані та виготовлені з використанням добре відомих у фармацевтиці способів.

[50] На практиці, сполуки, які мають вигляд відповідно до формули I, або їх фармацевтично прийнятні солі, відповідно до даного винаходу можуть служити активним інгредієнтом і тісно сполучатися з фармацевтичним носієм, що є можливим при використанні традиційних технологій компаундування лікарських препаратів. Носій при цьому може приймати різні форми залежно від того, як препарат буде вводиться, наприклад, перорально або й парентерально (включаючи внутрішньовенне введення). Таким чином, фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути представлені у вигляді окремих порційних упакувань, придатних для перорального прийому, як, наприклад, капсули, облатки або таблетки, у яких міститься попередньо встановлена доза активного інгредієнта. Крім того, сполуки можуть бути у вигляді порошку, гранул, розчину, суспензії у водному розчині, неводній рідині, олійно-водній емульсії, водно-олійній рідкій емульсії. Разом з тим крім звичних форм дозування, зазначених вище, сполука за формулою I або її фармацевтично прийнятна сіль може вводиться за допомогою контрольованого вивільнення та/або пристроями для введення. Можливе виготовлення композицій за допомогою будь-яких методів, відомих в аптечній справі. Всі ці методи спрямовані в цілому на з'єднання активного інгредієнта з носієм, який містить один або більше необхідних інгредієнтів. Звичайно композиції одержують за допомогою рівномірного й ретельного змішування активного інгредієнта з рідкими носіями або дрібно подрібненими твердими носіями або як тими, так і іншими. Потім продукту надають бажану форму.

[51] Таким чином, фармацевтичні композиції даного винаходу можуть містити фармацевтично прийнятний носій та сполуку або фармацевтично прийнятну сіль за формулою I. Сполуки за форму-

лою I або їхні фармацевтично прийнятні солі також можуть бути включені до фармацевтичних композицій у поєднанні з одним або декількома терапевтично активними сполуками.

[52] Використовуваний фармацевтичний носій може перебувати, наприклад, у твердому, рідкому або газоподібному стані. Прикладом твердого носія може бути лактоза, каолін, сахароза, тальк, желатин, агар, пектин, гуміарабік, стеарат магнію, стеаринова кислота. Прикладами рідкого носія є цукровий сироп, арахісова олія, маслинова олія, вода. Прикладом газоподібного носія можуть бути вуглекислий газ і азот.

[53] При приготуванні композицій для пероральної лікарської форми можна вдатися до використання будь-якого традиційного фармацевтичного середовища. Наприклад, вода, гліколі, олії, спирти, ароматизуючі речовини, антикоагулянти, барвники та інші застосовуються для одержання таких рідких препаратів для перорального введення, як суспензії, еліксири та розчини; у той час як такі носії як крохмаль, цукор, мікрокристалічна целюлоза, розріджувачі, гранульовані речовини, лубрикатори, зв'язуючі та диспергуючі речовини та інші використовуються для одержання твердих препаратів для перорального введення, таких як порошки, капсули й таблетки. Через простоту введення капсули й таблетки відносяться до кращої лікарської форми для перорального використання, при цьому застосовуються тверді фармацевтичні носії. На вибір на таблетки наноситься покриття за допомогою стандартних водних або неводних методів.

[54] Таблетка, яка містить композицію відповідно до даного винаходу, виготовляється за допомогою компресного стискання або пресування, при цьому не обов'язково додаються один або кілька допоміжних компонентів або лікарських речовин. Спресовані таблетки виготовляються стисканням, яке здійснюється відповідним устаткуванням, активного інгредієнта у вигляді сипучої речовини або гранул з додаванням на вибір зв'язуючих речовин, змащуючих речовин, інертних розріджувачів, поверхнево-активних або диспергуючих речовин. Формовані таблетки виготовляються пресувальною машиною із суміші порошкоподібного компонента, змоченого інертним рідким розріджувачем. У кожній таблетці бажано міститься від приблизно 0,05мг до приблизно 5г активного інгредієнта, у кожній облатці або капсулі переважно міститься від приблизно 0,05мг до приблизно 5г активного інгредієнта.

[55] Наприклад, препарат, призначений для перорального введення людині, може містити від приблизно 0,05мг до приблизно 5г активного інгредієнта, який з'єднаний з визначеною та необхідною кількістю носія, яка може становити від приблизно 5 до приблизно 95% від загального об'єму композиції. В одній дозі лікарської форми звичайно міститься від приблизно 1мг до приблизно 2г активного інгредієнта, як правило, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг, 500мг, 600мг, 800мг або 1000мг.

[56] Фармацевтичні композиції даного винаходу, придатні для парентерального введення, мо-



жуть бути представлені у вигляді розчинів або суспензій активних сполук на водній основі. Можливе додавання такої поверхнево-активної сполуки, як, наприклад, гідроксипропілцелюлоза. Дисперсії виготовляються на основі гліцерину, рідкого поліетиленгліколю або їхньої суміші в олії. Крім того, можливе включення консервантів для запобігання патогенного росту мікроорганізмів.

[57] Фармацевтичні композиції даного винаходу, придатні для ін'єкційного введення, містять стерильні водні розчини або дисперсії. Крім того, сполуки можуть бути представлені у вигляді стерильного порошку, приготовленого для негайного введення такого стерильного ін'єкційного розчину або дисперсії. У кожному разі, остаточна ін'єкційна форма повинна бути стерильною та досить рідкою для введення препарату шприцем. Фармацевтичні композиції повинні відрізнятися стабільними характеристиками в умовах виробництва та зберігання; отже, вони повинні бути ґрунтовно захищені від згубного впливу таких мікроорганізмів, як бактерії та гриби. Носієм може бути розчин або дисперсійне середовище, яке містить, наприклад, воду, етанол, поліол (тобто гліцерин, пропіленгліколь та рідкий поліетиленгліколь), рослинні олії та їхні підходящі суміші.

[58] Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть мати форму, яка є придатною для локального застосування, як, наприклад, аерозоль, крем, мазь, лосьон, пудра та інші. Крім того, композиції можуть мати форму, придатну для використання в пристроях трансдермального введення. Дані препарати виготовляються на основі сполуки, представленої формулою I даного винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі при використанні традиційних методів обробки. Наприклад, крем або мазь виготовляється шляхом змішування гідрофільної речовини та води з додаванням близько 5-10мас.% сполуки для виробництва крему або мазі потрібної консистенції.

[59] Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть мати форму, яка підходить для ректального введення, при цьому носій є твердою речовиною. Кращою формою суміші для порційної дози є супозиторії. Придатний носій є олія какао та інші матеріали, які звичайно застосовуються в даній галузі техніки. Супозиторії легко формуються за допомогою змішування сполуки з пом'якшеним або розплавленим носієм(ями), потім іде процес охолодження та надання форми в прес-формах.

[60] На додаток до вищезгаданих інгредієнтів носіїв, фармацевтичні композиції, описані вище, можуть, як правило, містити один або більше додаткових інгредієнтів носія, як, наприклад, розріджувачі, буферні розчини, ароматизатори, зв'язуючі речовини, поверхнево-активні речовини, загущувачі, змашуючі речовини, консерванти (включаючи антиоксиданти) та інші. Крім того, можуть бути включені інші допоміжні речовини для надання композиції ізотонічності із кров'ю реципієнта. Композиції, які містять сполуку за формулою I або її фармацевтично прийнятні солі, можуть приймати форму порошку або рідкого сконцентрованого препарату.

[61] Сполуки та композиції даного винаходу

застосовуються для лікування раку молочної залози, легенів, нирок, передміхурової залози, крові, печінки, яєчників, щитовидної залози, шлунково-кишкового тракту та лімфому. Сполуки та композиції також придатні для боротьби з іншими видами раку, включаючи недрібноклітинний рак легені (NSCLC), карциному клітин нирок, лімфому клітин кори головного мозку та рак ендометрію. Крім того, сполуки та композиції також корисні при лікуванні таких захворювань, як ревматоїдний артрит, синдром гартмонта, відторгнення трансплантата, запальне захворювання внутрішніх органів (IBD), розсіяний склероз та пригнічення імунітету.

[62] Як правило, пацієнтом приймається доза в межах від приблизно 0,01мг/кг до близько 150мг/кг ваги тіла на день при лікуванні вищевказаних захворювань або як альтернатива від близько 0,5мг до близько 7г на день. Наприклад, рак молочної залози, легенів, нирок, передміхурової залози, крові, печінки, яєчників, щитовидної залози, рак шлунково-кишкового тракту та лімфома ефективно лікуються при введенні пацієнтові від приблизно 0,01 до приблизно 50мг сполуки на кілограм ваги тіла пацієнта на день або як альтернатива від близько 0,5мг до близько 3,5г на день.

[63] Дозування на рівні від приблизно 0,01мг/кг до близько 150мг/кг ваги тіла пацієнта на день забезпечують результат при лікуванні недрібноклітинного раку легені (NSCLC), карциноми клітин нирок, лімфому клітин кори головного мозку та раку ендометрію; альтернативою може бути доза від близько 0,5мг до близько 7г на день. Пацієнти лікуються шляхом введення від приблизно 0,01 до приблизно 50мг сполуки на кілограм ваги тіла пацієнта на день або як альтернатива від близько 0,5мг до близько 3,5г на день.

[64] Рівні дозування від приблизно 0,01мг/кг до близько 150мг/кг ваги тіла на день результативні при лікуванні ревматоїдного артриту, синдрому гартмонта, відторгненні трансплантата, запального захворювання внутрішніх органів (IBD), розсіяного склерозу, пригнічення імунітету, альтернативою може бути доза від близько 0,5мг до близько 7г на день. Пацієнти лікуються шляхом введення від приблизно 0,01 до приблизно 50мг сполуки на кілограм ваги тіла на день або як альтернатива від близько 0,5мг до близько 3,5г на день.

[65] Але разом з тим необхідно розуміти, що специфічний рівень дозування для кожного конкретного пацієнта буде залежати від безлічі факторів, включаючи вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, застосовану дієту, час і спосіб введення препарату, швидкість виведення, поєднання ліків, етап розвитку конкретного захворювання, яке піддається терапії.

Біохімічний аналіз інгібування активності mTOR:

[66] Здатність сполук інгібувати активність mTOR-кінази була визначена в процесі імунопреципітації (IP) кінази *in vitro* при використанні рекомбінанта 4 E-BP1 як субстрата. Дослідження демонструє здатність сполук інгібувати фосфорилування 4 E-BP1, добре відомого фізіологічного субстрата mTOR. Комплекс імунозахвата mTOR із клітин HeLa інкубується з різними концен-

траціями сполук і His-tag 4 E-BP1 у буферному розчині для визначення активності кінази до моменту додавання АТР для запуску реакції за кімнатної температури. Реакція зупиняється через 30 хвилин, протягом ночі збирають фосфорильований His-tag 4 E-BP1 на нікелево-хелатній пластині при 4°C. Потім проводять вимірювання вмісту фосфотреоніну в 4 E-BP1 при використанні первинного антитіла проти фосфо-4E-BP1 (T37/46) і відповідного антикроячого кон'югованого вторинного антитіла IgG HRP. Вторинне антитіло містить ковалентно приєднаний репортерний фермент (наприклад, пероксидазу хрину, HRP), тому зв'язування первинного антитіла з фосфорильованим 4 E-BP1 можна визначити кількісно, оскільки вторинне антитіло зв'язується з ним у рівній кількості. Кількість вторинного антитіла можна зареєструвати за допомогою інкубації з певним субстратом HRP.

Використано наступні основні реагенти:

Буферний розчин клітинного лізису:

[67] 40мМ HEPES, рН 7,5 який містить 120мМ NaCl, 1мМ EDTA, 10мМ пірофосфату натрію, 10мМ β-гліцерофосфату, 50мМ фториду натрію, 1,5мМ ванадату натрію та 0,3% CHAPS.

Повний міні-комплект інгібіторів протеаз, який не містить EDTA (Roche, каталог #11 836 170 001)

Осад клітин HeLa (Paragon Bioservices)

Пластини з покриттям з білка G, для імунопреципітації (Pierce, каталог #15131)

Антитіло mTOR (aka FRAP) N-19 (Santa Cruz Biotechnology, каталог #sc-1549)

Промивний буферний розчин IP:

[68] HEPES 50мМ, рН 7,5 який містить NaCl 150мМ

Буферний розчин для кінази:

[69] HEPES 20мМ, рН 7,5 який містить MgCl<sub>2</sub> 10мМ, MnCl<sub>2</sub> 4мМ, β-меркаптоетанол 10мМ, ванадату натрію 200мМ. Для проведення аналізу препарат повинен бути свіжим.

Рекомбінантний 4 E-BP1(aka PHAS I) (Calbiochem, каталог #516675)

[70] Розвести 120 разів штаб 4 E-BP1 (1мг/мл) у буферному розчині кінази для аналізу для одержання концентрації 0,25мкг/комірка в 30мкл.

Розчин АТФ

[71] Підготувати 330мкМ сконцентрований розчин АТФ у буферному розчині для кінази.

Ni-хелатна пластина (Pierce, каталог #15242)

Буферний розчин для розведення антитіл:

[72] TBST зі вмістом знежиреного молока 5%

Антитіло проти фосфо-4E-BP1 (T37/46):

[73] Розчин 1:1000 антитіла фосфо-4E-BP1 (T37/46) (Cell Signaling Technology, каталог #9459) у буферному розчині для розведення антитіла.

Антикроячий IgH осла, кон'югований з HRP

[74] Розведення в співвідношенні антикроячого 1:10,000 IgH, кон'югованого з HRP (GE Healthcare, каталог # NA934) у буферному розчині для розведення антитіла.

HRP субстрат:

[75] Хемілюмінесцентні реагенти (Pierce, каталог # 37074)

Протокол проведення аналізу:

[76] Лізат клітин HeLa був отриманий за допомогою гомогенізації 25г клітинного осаду в 60мл

буферного розчину для клітинного лізису, з наступним центрифугуванням при 12,000об./хв. протягом 30хв. Прозора надосадова рідина була перелита в чисту пробірку, розділена на порції, швидко заморожена, відкладена на зберігання при -80°C до моменту використання.

[77] 96-комірковий планшет з покриттям із протеїну G спочатку промивали буферним розчином для лізису, у кожному комірці було додано 50мкл розведеного антитіла mTOR, час витримки за кімнатної температури склав 30-60хв. Потім 50мкг лізату клітин HeLa було додано в кожному комірці, яка містить 50мкл буфера для лізису, розчин витримували в прохолодному приміщенні при 4°C з струшуванням протягом 2-3 годин. Лізат був вилучений, планшет 3 рази промивали 100мкл буфера для лізису. Потім планшет промивали 2 рази 100мкл буфера для промивки з високим вмістом солі. Розведений (субстрат) 4 E-BP1 був доданий у кожному з комірок по 30мкл. Сполуки в різній концентрації були введені по 5мкл у кожному з комірок. Концентрація ліків змінювалась від 30мкМ до 0,1мкМ. Кінцева концентрація DMSO склала 1%. Тільки DMSO був доданий у комірки позитивного контролю. До комірок негативного контролю розчин АТФ не вводився, замість нього був доданий буфер для кінази в об'ємі 15мкл, реакція почалася при додаванні 15мкл АТФ для одержання кінцевої концентрації 100мкМ у комірки, які залишилися, за винятком комірок негативного контролю. Реакція проводилася протягом 30 хв за кімнатної температури. Потім 45мкл реакційної суміші було перенесено на Ni-хелатний планшет і витримано протягом ночі при 4°C. Планшет промивали один раз буфером для розведення антитіл, у кожному комірці додавали 50мкл розведеного антитіла фосфо-4E-BP1, витримували протягом 1 години за кімнатної температури. Планшет промивали 4 рази 100мкл TBST, у кожному комірці додавали 50мкл розведеного вторинного антитіла, витримували протягом 1 години за кімнатної температури. Планшет промивали 4 рази 100мкл TBST. Додавали 50мкл хемілюмінесцентного реагенту Pierce Femto, за допомогою вимірювального пристрою було проведено вимірювання хемілюмінесценції.

[78] Порівняння результатів аналізу, отриманих у присутності сполуки, з результатами, отриманими в комірках позитивного та негативного контролю, дозволяє визначити ступінь інгібування фосфорилування фосфо-4E-BP1 відносно діапазону концентрації сполуки. Значення інгібування представляли у вигляді сигмоїдальної кривої інгібування доза-відповідь із метою визначення значень IC<sub>50</sub> (тобто концентрація сполуки, яка інгібує фосфорилування фосфо-4E-BP1 на 50%).

Механістичний аналіз mTOR у клітинах для вимірювання інгібування фосфорилування 4 E-BP1 (T37/46)

[79] Клітини MDA-MB-231 поміщали в 96-коміркові планшети в кількості 2×10<sup>4</sup> клітин/комірку в 90мкл повного поживного середовища та інкубували при 37°C у CO<sub>2</sub>-інкубаторі. Клітини обробляли різними сполуками в дозо-залежному режимі протягом 3 годин при 37°C у CO<sub>2</sub>-інкубаторі, потім одержували клітинний лізат для вимірювання рів-

ня інгібування фосфо-4E-BP1 у T37/46. Клітинні лізати були перенесені в 96-комірковий планшет, покритий антитілами 4 E-BP1, для вловлювання фосфо-4E-BP1 (T37/46), температура інкубації склала 4°C. Потім була виміряна кількість фосфо-4E-BP1 у кожній комірці після внесення в комірки антикролячих антитіл фосфо-4E-BP1 (T37/46) і відповідних антикролячих кон'югатів козячого IgG з HRP. Вміст HRP у кожній комірці було виміряно за допомогою хемілюмінесцентного методу, що відповідає вмісту фосфо-4E-BP1 у кожній комірці. Були визначені значення IC<sub>50</sub> за кривою типу доза-реакція, яка містить 6 точок.

Біохімічний аналіз інгібування активності IGF-1R:

[80] Інгібування IGF-1R було продемонстровано при проведенні аналізу тирозин кінази із застосуванням очищеного злитого білка GST, який містить домен цитоплазматичної кінази людини IGF-1R, експресованого в клітинах Sf9. Вимірювання проводилося в кінцевому об'ємі 90мкл, який містить 1-100нМ (залежно від специфічної активності) на 96-комірковому планшеті типу Immulon-4 (Thermo Labsystems), на який був попередньо нанесений субстрат полі-глу-тир у кількості 1мкг/комірку (відношення 4:1) у буфері для кінази (50мМ Hepes, pH 7,4, 125мМ NaCl, 24мМ MgCl<sub>2</sub>, 1мМ MnCl<sub>2</sub>, 1% гліцерин, 200мкМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> та 2мМ DTT). При додаванні АТФ до кінцевої концентрації 100мкМ була запущена ферментативна реакція. Після інкубації протягом 30 хв за кімнатної температури планшети промивали 2мМ забуференим імідазолом фізіологічним розчином з 0,02% Tween-20. Потім у планшет вносили антифосфотирозинове моноклональне антитіло миші pY-20, кон'юговане з пероксидазою (HRP) (Calbiochem) хрину в концентрації 167нг/мл, розведене в забуференому фосфатом фізіологічному розчині (PBS), який містить 3% бичачого сироваткового альбуміну (BSA), 0,5% Tween-20, 200мкМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> з інкубацією протягом 2 годин за кімнатної температури. Після триразового промивання 250мкл зв'язані антитіла проти фосфотирозину виявляли за допомогою інкубації з ABTS (Kirkegarard & Perry Labs, Inc.) об'ємом 100мкл/комірку протягом 30 хвилин за кімнатної температури. Реакція була зупинена при додаванні 100мкл/комірку 1% SDS, проведено вимірювання сигналу, який характеризує фосфотирозин, спектрофотометром для зчитування планшетів при 405/490 нм.

[81] Приклади даного винаходу показали, що найменше, одне з наступного:

[82] 1) Інгібування фосфорилування 4 E-BP1 імунотривченої mTOR людини при визначенні за допомогою Біохімічного аналізу інгібування активності mTOR з IC<sub>50</sub> у діапазоні від 0,001мкМ до 11,00мкМ. Переважно, щоб значення IC<sub>50</sub> були меншими 1,00мкМ, ще краще, щоб значення IC<sub>50</sub> становили менше 0,1мкМ. Ще краще, щоб значення IC<sub>50</sub> становили менше 0,01мкМ.

[83] 2) Інгібування фосфорилування 4 E-BP1(T37/46) у Механістичному аналізі mTOR у клітинах зі значенням IC<sub>50</sub> нижчими 40мкМ.

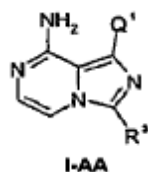
[84] 3) Інгібування IGF-1R у Біохімічному аналізі

зі інгібування активності IGF-1R зі значенням IC<sub>50</sub> нижчими 15мкМ.

[85] Наступні схеми, проміжні сполуки та приклади служать для демонстрації синтезу сполук даного винаходу, але в жодному разі вони не обмежують винахід. Разом з тим використовується наступна аббревіатура: Me означає метил, Et - етил, IPr - ізопропіл, n-Bu - н-бутил, t-Bu - трет-бутил, Ac - ацетил, Ph - феноіл, 4C1-Ph або (4Cl)Ph - 4-хлорфеніл, 4Me-Ph або (4Me)Ph - 4-метилфеніл, (p-CH<sub>3</sub>O)Ph - p-метоксифеніл, (p-NO<sub>2</sub>)Ph - p-нітрофеніл, 4Br-Ph або (4Br)Ph - 4-бромфеніл, 2-CF<sub>3</sub>-Ph або (2CF<sub>3</sub>)Ph - 2-трифторметилфеніл, DMAP - 4-(диметиламіно)піридин, DCC - 1,3-дициклогексилкарбодіімід, EDC - 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид, HOBT - 1-гідроксибензотриазол, HAOt - 1-гідрокси-7-азабензотриазол, TMP - тетраметилпіридин, n-BuLi - н-бутил літій, CDI - 1,1'-карбонілдіімідазол, DEAD - діетил азодикарбоксилат, PS-PPh<sub>3</sub> - полістиролтрифенілфосфін, DIEA - диізопропілетиламін, DIAD - диізопропілазодикарбоксилат, DBAD - ди-трет-бутилазодикарбоксилат, HPFC - високоефективна флеш-хроматографія, rt або RT - кімнатна температура, min - хвилина, h - година, Bn - бензил, LAH - алюмогідрид літію.

[86] Відповідно, нижче розглядаються сполуки, які використовуються як проміжні сполуки в Прикладах інгібування mTOR.

[87] Сполуки за формулою I даного винаходу та проміжні сполуки, використані при синтезі сполук даного винаходу, отримані у відповідності з такими способами. Спосіб A застосовувався для одержання сполук за формулою I-AA

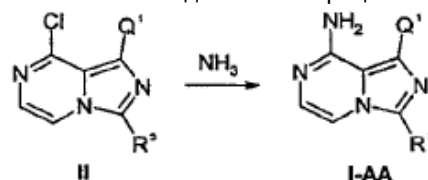


I-AA

як показано нижче на схемі послідовності операцій 1:

Спосіб A:

Схема послідовності операцій 1



II

I-AA

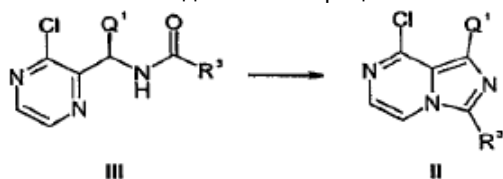
[88] де Q<sup>1</sup> та R<sup>3</sup> визначені раніше для сполуки за формулою I.

[89] При проведенні стандартної процедури одержання сполук за формулою I-AA сполука за формулою II реагувала з аміаком у придатному розчиннику. Перелік придатних розчинників для застосування у вищевказаних процесах включає, але ними не обмежується, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксиетан (глім) та інші; диметилформамід (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), ацетонітрил, такі спирти, як метанол, етанол, ізопропанол, трифторетанол та інші; хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

або хлороформ ( $\text{CHCl}_3$ ). Якщо було необхідно, застосовувалися суміші даних розчинників, але кращими розчинниками були ізопропанол і суміш THF та ізопропанолу. Вищевказаний процес проводили за температури між приблизно  $-78^\circ\text{C}$  та приблизно  $120^\circ\text{C}$ . Бажано, щоб реакція проходила за температури від приблизно  $80^\circ\text{C}$  до приблизно  $120^\circ\text{C}$ . Бажаним також є проведення вищевказаного процесу для одержання сполук даного винаходу в герметичній реакційній посудині, такий як товстостінна скляна реакційна посудина або дослідна посудина Парра з нержавіючої сталі, але вищевказаним перелік не повинен обмежуватися.

[90] Сполуки за формулою II схеми послідовності операцій 1 одержували у відповідності зі схемою послідовності операцій 2, представленою нижче.

Схема послідовності операцій 2

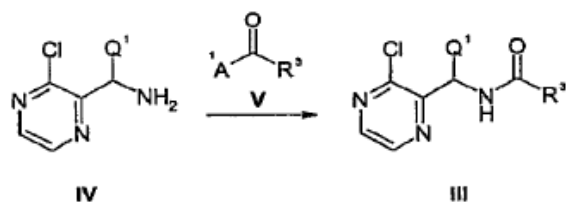


де  $Q^1$  та  $R^3$  визначені раніше для сполуки за формулою I.

[91] При проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою II проміжна сполука за формулою III реагувала з  $\text{POCl}_3$  або ізольованою «сіллю Вілсмаєра» [CAS # 33842-02-3] у придатному розчиннику за відповідної температури реакції. Перелік придатних розчинників для застосування у вищевказаному процесі включає, але ними не обмежується, ефіри, такі як: тетрагідрофуран (THF), диметоксиетан та інші; ацетонітрил; хлоровані розчинники, як метиленхлорид ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) або хлороформ ( $\text{CHCl}_3$ ). Якщо було необхідно, застосовувалися суміші даних розчинників або реакція проводилася без розчинників. Кращими розчинниками були метиленхлорид та ацетонітрил. Вищевказаний процес проводили за температури між приблизно  $-78^\circ\text{C}$  та приблизно  $120^\circ\text{C}$ . Бажано, щоб реакція проходила за температури  $20$ – $95^\circ\text{C}$ . Бажаним є проведення вищевказаного процесу для одержання сполук даного винаходу за атмосферного тиску, але, як варіант, можливий більш високий або більш низький тиск. Бажаним є застосування в основному еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші та менші кількості.

[92] Сполуки за формулою III схеми послідовності операцій 2 одержували у відповідності зі схемою послідовності операцій 3, представленою нижче.

Схема послідовності операцій 3

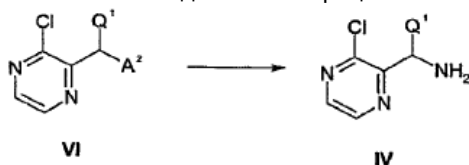


де  $Q^1$  та  $R^3$  визначені раніше для сполуки за формулою I і  $A^1=\text{OH}$ , алкокси або група, яка видаляється, така як галоген або імідазол.

[93] При проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою III, сполуки за формулою IV та V вступали в реакцію за придатних умов для приєднання аміду. Дані придатні умови включають, але ними не обмежуються, обробку сполук із формулами IV та V (де  $A^1=\text{OH}$ ) такими з'єднуючими агентами, як DCC або EDC у поєднанні з DMAP, HOBT, HOAt та іншими. Перелік придатних розчинників для застосування у вищевказаних процесах включає, але ними не обмежується, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксиетан та інші; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; галогенвмісні розчинники, такі як метиленхлорид або хлороформ. Як варіант, були використані суміші даних розчинників. Кращими розчинниками були метиленхлорид та DMF. Вищевказаний процес проведений за температури між приблизно  $0^\circ\text{C}$  та приблизно  $80^\circ\text{C}$ . Бажано, щоб реакція проходила за кімнатної температури. Бажаним є проведення вищевказаного процесу для одержання сполук даного винаходу за атмосферного тиску, але, як варіант, можливий більш високий або низький тиск. Краще використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші та менші кількості. Як альтернатива сполуки з формулами IV та V (де  $A^1=\text{F}$ , Cl, Br, I) вступали в реакцію з такими лугами, як триетиламін або етилдіізопропіламін та іншими в поєднанні з DMAP та іншими. Перелік придатних розчинників для використання у вищевказаних процесах включає, але ними не обмежується, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксиетан та інші; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; галогенвмісні розчинники, такі як метиленхлорид або хлороформ. Як варіант, були використані суміші даних розчинників. Кращим розчинником є метиленхлорид. Вищевказаний процес проведений за температури між приблизно  $-20^\circ\text{C}$  та приблизно  $40^\circ\text{C}$ . Бажано, щоб реакція проходила за температури  $0$ – $25^\circ\text{C}$ . Бажаним є проведення вищевказаного процесу для одержання сполук даного винаходу за атмосферного тиску, але, як варіант, можливий більш високий або низький тиск. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості сполук згідно з формулами IV та V (де  $A^1=\text{F}$ , Cl, Br, I), а також лугу, кращою є субстехіометрична кількість DMAP, хоча, як варіант, припустимі більші та менші дози. Крім того, інші придатні умови для проведення реакції перетворення сполуки за формулою IV у сполуку за формулою V зазначені в Larock, R.C. Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed.; Wiley and Sons: New York, 1999, pp 1941-1949.

[94] Сполуки за формулою IV зі схеми послідовності операцій 3 одержували у відповідності зі схемою послідовності операцій 4, представленою нижче.

## Схема послідовності операцій 4



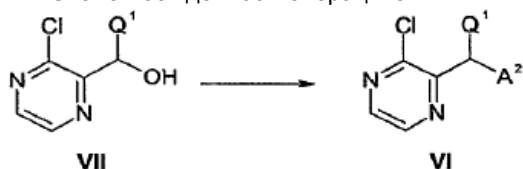
де  $Q^1$  визначений раніше для сполуки за формулою I і  $A^2$  = фталімід або  $N_3$ .

[95] При проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою IV сполука за формулою VI реагувала в придатному розчиннику за придатних умов реакції. Коли  $A^2$  є фталімідом, до відповідних умов відноситься обробка сполуки за формулою IV гідразом у придатному розчиннику. Придатні розчинники для використання у вищезгаданому процесі включають, але ними не обмежуються, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксигетан та інші; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; галогенвмісні розчинники, такі як метиленхлорид або хлороформ; спиртові розчинники, такі як метанол та етанол. Як варіант, були використані суміші даних розчинників. Кращим розчинником є етанол. Вищевказаний процес проведений за температури між приблизно  $0^\circ\text{C}$  та приблизно  $80^\circ\text{C}$ . Бажано, щоб реакція проходила за температури приблизно  $22^\circ\text{C}$ . Бажаним є проведення вищезгаданого процесу для одержання сполук даного винаходу за атмосферного тиску, але, як варіант, можливий більш високий або низький тиск. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші та менші дози.

У процесі трансформації сполуки за формулою VI у сполуку за формулою IV при  $A^2 = N_3$  компетентний у даній галузі фахівець виявить той факт, що можна вдатися до стандартних умов відновлення азиду, включаючи, але ними не обмежуючись,  $PPh_3$  та воду, або гідрогенізацію в присутності металевого каталізатора, такого як палладій.

[96] Сполуки за формулою VI відповідно до схеми послідовності операцій 4 отримані у відповідності зі схемою послідовності операцій 5, представленою нижче.

## Схема послідовності операцій 5



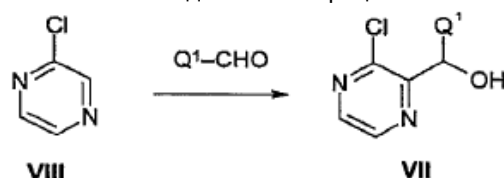
де  $Q^1$  визначений раніше для сполуки за формулою I і  $A^2$  = фталімід або  $N_3$ .

[97] При проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою VI (при  $A^2$  = фталімід) сполука за формулою VII реагувала із фталімідом при дотриманні стандартних умов реакції Міцунобу в придатному розчиннику в присутності придатних реагентів. Перелік даних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксигетан та інші; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид

(DMSO); ацетонітрил ( $CH_3CN$ ); хлоровані розчинники, як метиленхлорид ( $CH_2Cl_2$ ) або хлороформ ( $CHCl_3$ ). Як варіант, були використані суміші даних розчинників. Кращим розчинником є THF. До придатних реагентів для використання у вищезгаданому процесі відносяться, але не обмежуючись названими, трифенілфосфін, азодикарбоксилат (DIAD, DAED, DBAD) та інші. Кращими реагентами були трифенілфосфін або зв'язаний зі смолою трифенілфосфін (PS- $PPh_3$ ) та DIAD. Вищевказаний процес може проводитися за температури між приблизно  $-78^\circ\text{C}$  та приблизно  $100^\circ\text{C}$ . Бажано, щоб реакція проходила за температури приблизно  $22^\circ\text{C}$ . Бажаним є проведення вищезгаданого процесу для одержання сполук даного винаходу за атмосферного тиску, але, як варіант, можливий більш високий або низький тиск. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші та менші кількості. Як правило, використовувався один еквівалент або невеликий надлишок, 1,1 еквівалент, трифенілфосфіну, DIAD та фталіміду відносно еквівалента сполуки за формулою VII. Крім того, сполука за формулою VII може вступати в реакцію з  $Ts_2O$ ,  $Ms_2O$ ,  $Tf_2O$ ,  $TsCl$ ,  $MsCl$  або  $SOCl_2$ , у яких гідроксигрупа перетворюється у груп, яка може видалятися, таку як відповідний йому тозилат, мезилат, трифлат або такий галоген, як хлор, після чого йде реакція з таким еквівалентом аміну як  $NH(Boc)_2$ , фталімід, фталімід калію або азид натрію. Процес перетворення еквівалентів аміну такими відомими методами, як обробка в кислих умовах ( $NH(Boc)_2$ ) гідразом (фталімідом), як продемонстровано на схемі послідовності операцій 4 або трифенілфосфіном/водою (азидом) приведе до утворення необхідного аміну, як викладено на схемі послідовності операцій 4.

[98] Сполуки за формулою VII схеми послідовності операцій 5 одержували з альдегідів  $Q^1-CHO$  та 2-хлорпіразину VIII у відповідності зі схемою послідовності операцій 6, представленою нижче.

## Схема послідовності операцій 6



де  $Q^1$  визначений раніше для сполуки за формулою I.

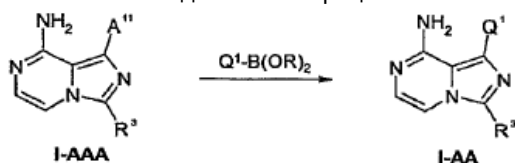
[99] При проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою VII сполука за формулою VIII реагувала при дотриманні придатних умов реакції в придатному розчиннику із сполукою формули  $Q^1-CHO$ . Перелік придатних умов включає, але ними не обмежується, обробку сполук за формулою VIII у присутності такого луку, як тетраметилпіперидид літію (Li-TMP), слідом за якою йде обробка сполуками за формулою  $Q^1-CHO$ . Тетраметилпіперидид літію можна одержати в результаті реакції тетраметилпіперидину з н-бутиллітієм при  $-78^\circ\text{C}$  і нагріванні до  $0^\circ\text{C}$ . Перелік придатних розчинників для використання у вищевказаному процесі включає, але ними не обмежу-

ється ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксигетан та інші. За необхідності можна додати полярні розчинники, такі як гексаметилфосфорамід (HMPA), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон (DMPU) та інші. Як варіант, були використані суміші даних розчинників. Кращим розчинником є THF. Вищевказаний процес може проводитися за температури між приблизно  $-80^{\circ}\text{C}$  та приблизно  $20^{\circ}\text{C}$ . Бажано, щоб реакція проходила за температури  $-78-0^{\circ}\text{C}$ . Бажаним є проведення вищезгаданого процесу для одержання сполук даного винаходу за атмосферного тиску, але, як варіант, можливий більш високий або низький тиск. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші та менші дози.

[100] Сполуки за формулою I даного винаходу та проміжні сполуки, використані при синтезі сполук даного винаходу, також були отримані у відповідності з такими способами. Спосіб AA застосовувався для одержання сполук за формулою I-AA із сполуки за формулою I-AAA у відповідності зі схемою послідовності операцій 7, представленою нижче:

Спосіб AA:

Схема послідовності операцій 7



де  $Q^1$  та  $R^3$  визначені раніше для сполуки за формулою I,  $A^{11}$  = галоген, як Cl, Br, I, та  $B(OR)_2$  = відповідна бориста кислота/ефір.

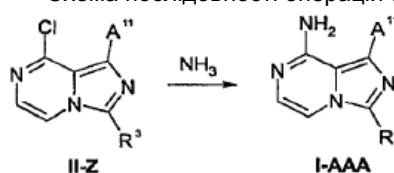
[101] При проведенні стандартної процедури одержання сполук за формулою I-AA сполука за формулою I-AA реагувала з відповідною бористою кислотою/ефіром ( $Q^1-B(OR)_2$ ) у придатному розчиннику за допомогою типових процесів формування сполук Сузукі. Перелік придатних розчинників для використання у вищевказаному процесі включає, але ними не обмежується наступні компоненти: тетрагідрофуран (THF), диметоксигетан, діоксан, диметоксигетан та інші; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; хлорвмісні розчинники, як метиленхлорид ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) або хлороформ ( $\text{CHCl}_3$ ); такі спиртові розчини як метанол та етанол, ізопропанол, трифторетанол та інші. Як варіант, були використані суміші даних розчинників. Кращим розчинником є диметоксигетан/вода. Вищевказаний процес проведений за температури  $-78-120^{\circ}\text{C}$ . Бажано, щоб реакція проходила за температури  $60-100^{\circ}\text{C}$ . Бажаним є проведення вищезгаданого процесу для одержання сполук даного винаходу за атмосферного тиску,

але, як варіант, можливий більш високий або низький тиск. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші або менші кількості.

[102] Компетентний у даній галузі фахівець розуміє, що альтернативні методи можуть використовуватися для одержання сполук за формулою I-AA із сполук за формулою I-AAA. Наприклад, сполука за формулою I-AAA може вступати в реакцію з придатним оловоорганічним реагентом  $Q^1-SnBu_3$  або іншими у відповідних розчинниках за допомогою типових процесів формування сполук за Стилем.

[103] Сполуки за формулою I-AAA схеми послідовності операцій 7 отримані у відповідності зі схемою послідовності операцій 8, представленою нижче.

Схема послідовності операцій 8

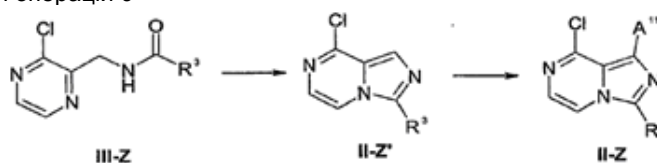


де  $R^3$  визначено раніше для сполуки за формулою I і  $A^{11}$  є галогеном, таким як Cl, Br або I.

[104] При проведенні стандартної процедури одержання сполук за формулою I-AAA сполука за формулою II-Z реагувала з аміаком у придатному розчиннику. Перелік придатних розчинників для використання у вищевказаних процесах включає, але ними не обмежується, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксигетан та інші; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; хлорвмісні розчинники, такі як метиленхлорид ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) або хлороформ ( $\text{CHCl}_3$ ); спирти, такі як метанол та етанол, ізопропанол, трифторетанол та інші. Як варіант, були використані суміші даних розчинників. Кращими розчинниками були ізопропанол та суміш THF з ізопропанолом. Вищевказаний процес проведений за температури між приблизно  $-78^{\circ}\text{C}$  та приблизно  $120^{\circ}\text{C}$ . Бажано, щоб реакція проходила за температури між приблизно  $80^{\circ}\text{C}$  та приблизно  $120^{\circ}\text{C}$ . Бажаним є проведення вищезгаданого процесу для одержання сполук даного винаходу в герметичній реакційній посудині, як, наприклад, товстостінна скляна реакційна посудина або дослідна посудина Парра з нержавіючої сталі. Кращим є використання надлишкової кількості реагенту аміаку.

[105] Сполуки за формулою II-Z схеми послідовності операцій 8 отримані у відповідності зі схемою послідовності операцій 9, представленою нижче.

Схема послідовності операцій 9

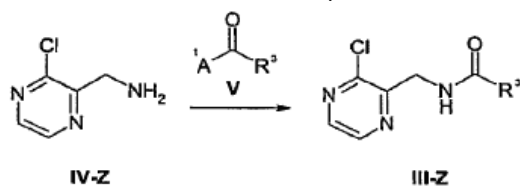


де  $R^3$  визначено раніше для сполуки за формулою I і  $A^{11}$  = галоген, як Cl, Br або I.

[106] При проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою II-Z проміжна сполука III-Z була перетворена в сполуку за формулою II-Z'. Проміжна сполука реагувала з  $POCl_3$  у придатному розчиннику за відповідної температури протікання реакції. Перелік придатних розчинників для використання у вищевказаному процесі включає, але ними не обмежується, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксиетан та інші; ацетонітрил; хлорвмісні розчинники, такі як метиленхлорид ( $CH_2Cl_2$ ) або хлороформ ( $CHCl_3$ ). Як варіант, були використані суміші даних розчинників. Кращими розчинниками були хлорид метилену та ацетонітрил. Вищевказаний процес проведений за температури між приблизно  $-78^\circ C$  та приблизно  $120^\circ C$ . Бажано, щоб реакція проходила за температури між  $20^\circ C$  та  $95^\circ C$ . Бажаним є проведення вищезгаданого процесу для одержання сполук даного винаходу за атмосферного тиску, але, як варіант, можливий більш високий або низький тиск. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші або менші кількості. У процесі перетворення сполуки за формулою III-Z у сполуку за формулою II-Z' був використаний придатний галогенуючий агент, але застосування не обмежувалося  $Br_2$ ,  $I_2$ ,  $Cl_2$ , N-хлорсукцинімідом, N-бромсукцинімідом або N-йодсукцинімідом. Кращим галогенуючим агентом виявився N-йодсукцинімід. Перелік придатних розчинників для використання у вищевказаному процесі включає, але ними не обмежується, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксиетан та інші; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; спирти, такі як метанол та етанол, ізопропанол, трифторетанол та інші, хлорвмісні розчинники, як метиленхлорид ( $CH_2Cl_2$ ) або хлороформ ( $CHCl_3$ ). Як варіант, були використані суміші даних розчинників. Кращим розчинником був DMF. Вищевказаний процес проведений за температури між приблизно  $78^\circ C$  та приблизно  $120^\circ C$ . Бажано, щоб реакція проходила за температури між приблизно  $40^\circ C$  та приблизно  $75^\circ C$ . Бажаним є проведення вищезгаданого процесу для одержання сполук даного винаходу за атмосферного тиску, але, як варіант, можливий більш високий або низький тиск. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші або менші кількості.

[107] Сполуки за формулою III-Z схеми послідовності операцій 9 отримані у відповідності зі схемою послідовності операцій 10, представленою нижче.

Схема послідовності операцій 10



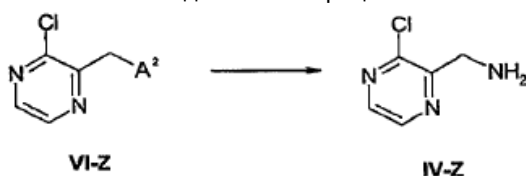
де  $R^3$  визначено раніше для сполуки за формулою I і  $A^1$  є OH, алкокси або групою, яка може

бути видаленою, такою як хлор або імідазол.

[108] При проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою III-Z сполука за формулою IV-Z та сполука за формулою V вступили в реакцію за відповідних умов зі сполуками аміду. Відповідні умови включають, але не обмежуються обробкою сполук за формулою IV-Z та V (при  $A^1=OH$ ) такими зв'язуючими реагентами як DCC або EDC у поєднанні з DMAP, HOBT, HOAt та іншими. Перелік придатних розчинників для використання у вищевказаному процесі включає, але ними не обмежується, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксиетан та інші; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; галогенвмісні розчинники, як метиленхлорид або хлороформ. Як варіант, були використані суміші даних розчинників. Кращим розчинником був метиленхлорид. Вищевказаний процес проведений за температури між приблизно  $0^\circ C$  та приблизно  $80^\circ C$ . Бажано, щоб реакція проходила за температури  $22^\circ C$ . Бажаним є проведення вищезгаданого процесу для одержання сполук даного винаходу за атмосферного тиску, але, як варіант, можливий більш високий або низький тиск. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші або менші кількості. Крім того, якщо сполука за формулою IV-Z була сіллю або біс-сіллю, був потрібний певний луг, який включав, при цьому не обмежуючись даним переліком, діізопропілетиламін або триетиламін. Як альтернатива сполуки за формулою IV-Z та V (де  $A^1=F, Cl, Br, I$ ) вступали в реакцію з такими лугами, як триетиламін та етилдіізопропіламін та іншими в поєднанні з DMAP та іншими. Перелік визначених розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але ними не обмежується, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксиетан та інші; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; галогенвмісні розчинники, як метиленхлорид або хлороформ. Як варіант, були використані суміші даних розчинників. Кращим розчинником був метиленхлорид. Вищевказаний процес проведений за температури між приблизно  $-20^\circ C$  та приблизно  $40^\circ C$ . Бажано, щоб реакція проходила за температури  $0-25^\circ C$ . Бажаним є проведення вищезгаданого процесу для одержання сполук даного винаходу за атмосферного тиску, але, як варіант, можливий більш високий або низький тиск. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості сполук за формулою IV-Z та V (де  $A^1=F, Cl, Br, I$ ), а також лугу, бажаною є достехіометрична кількість DMAP, хоча, як варіант, припустимі більші або менші кількості. Крім того, інші придатні умови для проведення реакції перетворення аміну (сполуки за формулою IV-Z) в амін (сполуки за формулою III-Z) зазначені в Larock, R.C. Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed.; Wiley and Sons: New York, 1999, pp 1941-1949.

[109] Сполуки відповідно до формули IV-Z схеми послідовності операцій 10 отримані у відповідності зі схемою послідовності операцій 11, представленою нижче.

## Схема послідовності операцій 11



де  $A^2$  = фталімід або  $N_3$ .

[110] При проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою IV-Z сполука за формулою VI-Z реагувала за відповідних умов у присутності придатного розчинника. При  $A^2$  = фталімід перелік відповідних умов включає, але не обмежується названими, обробку сполук за формулою VI-Z гідразом у присутності придатного розчинника. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але ними не обмежується, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксигетан та інші; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрil; галогеновмісні розчинники, як метиленхлорид або хлороформ, такі спиртовмісні розчинники, як метанол та етанол. Як варіант, були використані суміші даних розчинників. Кращим розчинником був етанол. Вищевказаний процес проведений за температури між приблизно  $0^\circ\text{C}$  та приблизно  $80^\circ\text{C}$ . Бажано, щоб реакція проходила за температури близько  $22^\circ\text{C}$ . Бажаним є проведення вищезгаданого процесу для одержання сполук даного винаходу за атмосферного тиску, але, як варіант, можливий більш високий або низький тиск. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші або менші кількості.

[111] Сполуки за формулою VI-Z схеми послідовності операцій 11 отримані у відповідності зі схемою послідовності операцій 12, представленою нижче.

## Схема послідовності операцій 12



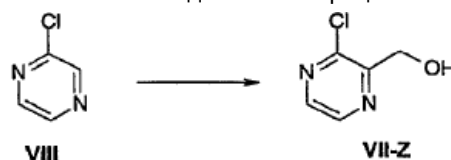
де  $A^2$  = фталімід або  $N_3$ .

[112] При проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою VI-Z (при  $A^2$  = фталімід) сполука за формулою VII-Z реагувала із фталімідом за дотримання стандартних умов Міцунобу у придатному розчиннику в присутності придатних реагентів. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але ними не обмежується, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксигетан та інші; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрil ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ); галогеновані розчинники, як метиленхлорид ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) або хлороформ ( $\text{CHCl}_3$ ). Як варіант, були використані суміші даних розчинників. Кращим розчином був THF. До придатних реагентів для використання у вищезгаданому процесі відносяться, але не обмежуючись названими, трифенілфосфін та інші й азодикарбоксилат (DIAD, DAED, DBAD). Кращими є

реагенти – трифенілфосфін або зв'язаний зі смолою трифенілфосфін (PS-PP3) та DIAD. Вищевказаний процес проведений за температури між приблизно  $-78^\circ\text{C}$  та приблизно  $100^\circ\text{C}$ . Бажано, щоб реакція проходила за температури приблизно  $22^\circ\text{C}$ . Бажаним є проведення вищезгаданого процесу для одержання сполук даного винаходу за атмосферного тиску, але, як варіант, можливий більш високий або низький тиск. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші або менші кількості. Як правило, використовувався один еквівалент або 1,1 еквівалент трифенілфосфіну, DIAD та фталіміду до еквівалента сполуки за формулою VII-Z. Крім того, сполука за формулою VII-Z може вступати в реакцію з  $\text{Ts}_2\text{O}$ ,  $\text{Ms}_2\text{O}$ ,  $\text{Tf}_2\text{O}$ ,  $\text{TsCl}$ ,  $\text{VsCl}$ ,  $\text{SOCl}_2$ , у яких гідроксигрупа перетворюється на таку групу, яка може бути видаленою, як тозилат, мезилат, трифлат або такий галоген, як хлор, слідом за нею йде реакція з таким еквівалентом аміну як  $\text{NH}(\text{Boc})_2$ , фталімід, фталімід калію або азид натрію. Процес перетворення еквівалентів аміну такими відомими методами, як обробка в кислотних умовах ( $\text{NH}(\text{Boc})_2$ ) у присутності гідразину (фталіміду), як продемонстровано на схемі послідовності операцій 4 або трифенілфосфіном/водою (азидом) приведе до утворення необхідного аміну, як викладено на схемі послідовності операцій 4.

[113] Сполуки за формулою VII-Z схеми послідовності операцій 12 отримані з 2-хлорпіразину VIII у відповідності зі схемою послідовності операцій 13, представленою нижче.

## Схема послідовності операцій 13



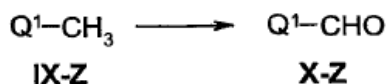
[114] При проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою VII-Z сполука за формулою VIII реагувала при дотриманні придатних умов у присутності придатного розчинника. Перелік придатних умов включає, але не обмежується перерахованими, обробку сполук за формулою VIII у присутності такого луку, як тетраметилпіперидид літію (Li-TMP), слідом за нею йде активізація за допомогою реагенту, який містить еквівалент карбонілу, і реакція з відповідним відновлювачем. Тетраметилпіперидид літію виходить в результаті реакції тетраметилпіперидину з н-бутил-літієм при  $-78^\circ\text{C}$  та нагріванні до  $0^\circ\text{C}$ . Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується перерахованими, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксигетан та інші. За необхідності додаються полярні розчинники, такі як гексаметилфосфорамід (HMPA), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон (DMPU) та інші. Як варіант, були використані суміші даних розчинників. Кращим розчинником був THF. Перелік придатних реагентів еквівалента карбонілу включає, але не обмежується наступними: формамідами, як, наприклад, DMF або певним хлор-



форміатом, таким як метил- або етилхлорформіат. Після додавання придатного еквівалентного реагенту карбонілу починається реакція з таким полярним протонівмісним розчинником як метанол або етанол, але не обмежуючись даними компонентами, слідом за цим іде обробка певним відновлювачем, таким як боргідрід натрію. Вищевказаний процес проведений за температури між приблизно  $-80^{\circ}\text{C}$  та приблизно  $20^{\circ}\text{C}$ . Бажаним є, щоб реакція проходила за температури  $-78-0^{\circ}\text{C}$ . Бажаним є проведення вищезгаданого процесу для одержання сполук даного винаходу за атмосферного тиску, але, як варіант, можливий більш високий або низький тиск. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші або менші кількості.

[115] Сполуки за формулою  $\text{X-Z}(\text{Q}^1\text{-CHO})$  схеми послідовності операцій 6 отримані у відповідності зі схемою послідовності операцій 14, представленою нижче.

Схема послідовності операцій 14



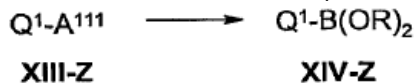
де  $\text{Q}^1$  визначено раніше для сполуки за формулою I.

[116] При проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою  $\text{X-Z}(\text{Q}^1\text{-CHO})$  сполука за формулою  $\text{IX-Z}(\text{Q}^1\text{-CH}_3)$  реагувала за придатних умов з певним окислювачем. Перелік придатних окислювачів включає, але не обмежується перерахованими, діоксид селену. Перелік придатних умов, які можуть бути застосовані для вищезгаданого процесу включає, але не обмежується перерахованими, підігрівом суміші діоксиду селена і сполук за формулою  $\text{IX-Z}(\text{Q}^1\text{-CH}_3)$  без або в присутності придатного розчинника, такого як хлорбензол або сульфолан, але не обмежуючись даними компонентами. Вищевказаний процес проведений за температури між приблизно  $120^{\circ}\text{C}$  та приблизно  $180^{\circ}\text{C}$ . Бажано, щоб реакція проходила за температури  $150-165^{\circ}\text{C}$ . Бажаним є проведення вищезгаданого процесу для одержання сполук даного винаходу за атмосферного тиску, але, як варіант, можливий більш високий або низький тиск. Кращим є використання 1-1,5екв. діоксиду селену, але за необхідності можлива присутність більшої або меншої дози. В альтернативному варіанті, сполука за формулою  $\text{IX-Z}(\text{Q}^1\text{-CH}_3)$  реагувала за придатних умов у присутності придатного розчинника з галогенуючим агентом та радикальним ініціатором з утворенням сполуки за формулою  $\text{Q}^1\text{-CH}_2\text{-Hal}$  (де  $\text{Hal}=\text{Cl}$  або  $\text{Br}$ ), яка потім реагувала з DMSO та основою за придатних умов реакції для одержання сполуки за формулою  $\text{X-Z}(\text{Q}^1\text{-CHO})$ . Перелік придатних галогенуючих агентів включає, але не обмежується перерахованими, бром, N-бромсукцинімід та хлор. Кращою речовиною був N-бромсукцинімід. Перелік придатних радикальних ініціаторів включає, але не обмежується перерахованими, 2,2'-азобіс(ізобутиронітрил) (AIBN) та УФ-випромінювання. Кращою речовиною був AIBN. Бажаним є застосування тетрахлориду вуглецю як розчинника для етапу галогенування, хоча можливе додавання й інших галогеновмісних

розчинників. Процес галогенування можна проводити за температури між приблизно  $60^{\circ}\text{C}$  та приблизно  $100^{\circ}\text{C}$ . Бажаним є, щоб реакція проходила за температури приблизно  $80^{\circ}\text{C}$ . Перелік придатних основ включає, але не обмежується перерахованими, бікарбонат натрію, однозаміщений фосфат натрію, двозаміщений фосфат натрію та колідин. Кращою речовиною був бікарбонат натрію. Бажаним є використання DMSO як розчинника, хоча можливе додавання й інших розчинників. Другий етап може проводитися за температури між приблизно  $40^{\circ}\text{C}$  та приблизно  $140^{\circ}\text{C}$ . Бажано, щоб реакція проходила за температури приблизно  $90^{\circ}\text{C}$ . Крім того, інші придатні умови для проведення реакції перетворення  $\text{Q}^1\text{-CH}_3$  в  $\text{Q}^1\text{-CHO}$  зазначені в Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; Wiley and Sons: New York, 1999, pp 1205-1207 і 1222-1224.

[117] Сполуки за формулою  $\text{XIV-Z}(\text{Q}^1\text{-B(OR)}_2)$  схеми послідовності операцій 7 отримані у відповідності зі схемою послідовності операцій 15, представленою нижче.

Схема послідовності операцій 15



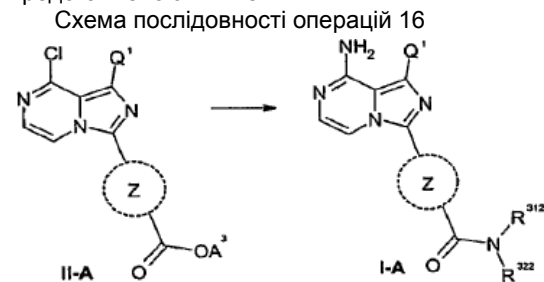
де  $\text{Q}^1$  визначено раніше для сполуки за формулою I,  $\text{A}^{111}=\text{OTf}$  або галоген, такий як Cl, Br, I і  $\text{B(OR)}_2$ =відповідна бориста кислота/ефір.

[118] При проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою  $\text{XIV-Z}(\text{Q}^1\text{-B(OR)}_2)$  сполука за формулою XIII-Z ( $\text{Q}^1\text{-A}^{111}$ ) реагувала при дотриманні придатних умов реакції з придатним металевим каталізатором та придатним боровмісним (боруючим) агентом. Перелік придатних металевих каталізаторів включає, але не обмежується перерахованими,  $\text{Pd(OAc)}_2$  у присутності 1,3-біс(2,6-диізопропілфеніл)імідазоліум хлориду. Перелік придатних боровмісних агентів включає, але не обмежується перерахованими, біс(пінаcolato)дібор. Перелік придатних умов реакції для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується названими, нагрівання суміші  $\text{Pd(OAc)}_2$ , 1,3-біс(2,6-диізопропілфеніл)імідазолініум хлориду, KOAc та біс(пінакол)борану в придатному розчиннику, такому як THF, але не обмежуючись даною речовиною. Вищевказаний процес можна проводити за температури між приблизно  $20^{\circ}\text{C}$  та приблизно  $100^{\circ}\text{C}$ . Бажано, щоб реакція проходила за температури  $60-80^{\circ}\text{C}$ . Бажаним є проведення вищезгаданого процесу для одержання сполук даного винаходу за атмосферного тиску, але як варіант, можливий більш високий або низький тиск. Віддається перевага використанню 2-3-екв. KOAc, 1-1,5екв. біс(пінакол)борану, 0,03-1екв.  $\text{Pd(OAc)}_2$  та 0,09-3екв. 1,3-біс(2,6-диізопропілфеніл)імідазоліум хлориду, але за необхідності використовувалися більші або менші кількості. Крім того, у довідковій літературі можна знайти інші придатні умови реакції для перетворення  $\text{Q}^1\text{-A}^{111}$  в  $\text{Q}^1\text{-B(OR)}_2$ , де міститься безліч варіантів застосування  $\text{Q}^1\text{-A}^{111}$  або арил/гетероарилгалідів та різноманітні умови (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2003, 12(22), 4001; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*

Letters, 2003, 13(18), 3059; Chemical Communications (Cambridge, UK), 2003, 23, 2924; Synthesis, 2002, 17, 2503; Angewandte Chemie, International Ed., 2002, 41(16), 3056; Journal of the American Chemical Society, 2002, 124(3), 390; Organic Letters, 2002, 4(4), 541; Tetrahedron, 2001, 57(49), 9813; Journal of Organic Chemistry, 2000, 65(1), 164; Journal of Organic Chemistry, 1997, 62(19), 6458; Journal of Organometallic Chemistry, 1983, 259(3), 269). У деяких випадках сполуки за формулою XIII-Z ( $Q^1-A^{111}$ ) та XIV-Z ( $Q^1-B(OR)_2$ ) є комерційно доступними або синтезовані відповідно до етапів, зазначених в довідковій літературі. Якщо ж таких немає в наявності, сполуки за формулою XIII-Z ( $Q^1-A^{111}$ ) та XIV-Z ( $Q^1-B(OR)_2$ ) проходили синтез відповідно до процедур, описаних в експериментальному розділі даного документа.

[119] Як  $R^3$ , так і  $Q^1$  в описаних тут варіантах сполук містять функціональні групи, якими можна надалі маніпулювати. Компетентним фахівцям у даній галузі техніки відомо, що подібні маніпуляції з функціональними групами можуть бути поєднані із ключовими проміжними сполуками або компонентами, властивими для останніх етапів. Подібні трансформації функціональних груп наведені в наступних схемах послідовності операцій 16-26, а також в експериментальному розділі, але даний факт не повинен бути основою для обмеження діапазону таких трансформацій. Крім того, хімічні сполуки, наведені в схемах послідовності операцій 16-26, можуть бути також використані для сполук I-AAA, II-Z, II-Z'.

[120] Сполуки за формулою I-A (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z-CO_2A^3$ ) отримані у відповідності зі схемою послідовності операцій 16, представленою нижче.



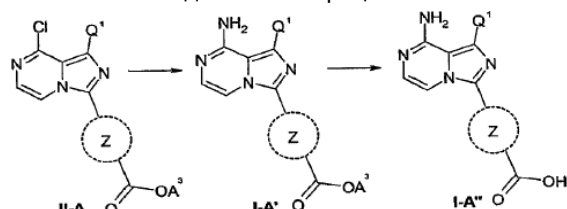
де  $Q^1$ ,  $R^{312}$ ,  $R^{322}$  визначені раніше для сполуки за формулою I і  $A^3$  є воднем або алкілом, таким як, наприклад, метил або етил.

[121] При проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою I-A, де  $A^3$ =алкіл і  $R^{312}$ ,  $R^{322}$  прирівнюються до водню, у результаті реакції сполуки за формулою II-A (сполуки за формулою II, де  $R^3=Z-CO_2A^3$ ) з аміаком у придатному розчиннику буде отримана сполука описана формулою I-A. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується перерахованими, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксигетан та інші; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; такі спирти як метанол та етанол, ізопропанол, трифторетанол та інші; хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид ( $CH_2Cl_2$ ) або хлороформ ( $CHCl_3$ ). Як варіант, були використані суміші даних розчинників. Кращими розчинни-

ками були ізопропанол та суміш ізопропанол/THF. Вищевказаний процес проведений за температури між приблизно  $-78^\circ C$  та приблизно  $120^\circ C$ . Бажано, щоб реакція проходила за температури  $80-120^\circ C$ . Бажаним є проведення вищезгаданого процесу для одержання сполук даного винаходу за атмосферного тиску, але як варіант, можливий більш високий або низький тиск. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші та менші дози. Крім того, при проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою I-A, сполука за формулою II-A (де  $A^3=H$ ) реагувала з  $HNR^{312}R^{322}$ , потім з аміаком у придатному розчиннику. При  $A^3=H$  були застосовані типові процедури об'єднання, як описано в схемі послідовності операцій 3 (перетворення  $CO_2H$  на  $COCl$  за допомогою обробки  $SOCl_2$  або оксалілхлоридом з наступною реакцією з  $HR^{312}R^{322}$  або обробкою  $CO_2H$  та  $HR^{312}R^{322}$  з EDC або DCC у поєднанні з DMAP, HOBT, HoAt та іншими) для здійснення перетворення карбонової кислоти на амід. При  $A^3$ =алкілу, такому як, наприклад, метил або етил, обробка ефіру з  $A1(NR^{312}R^{322})$  приводить до перетворення  $CO_2A^3$  на  $CO(NR^{312}R^{322})$ . Наступна обробка аміаком приводить до утворення сполуки за формулою I-A.

[122] Сполуки за формулою I-A' (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z-CO_2A^3$ ) та I-A'' (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z-CO_2H$ ) отримані у відповідності зі схемою послідовності операцій 17, представленою нижче.

Схема послідовності операцій 17



де  $Q^1$  визначено раніше для сполук за формулою I і  $A^3$  є алкілом, як, наприклад, метилом або етилом.

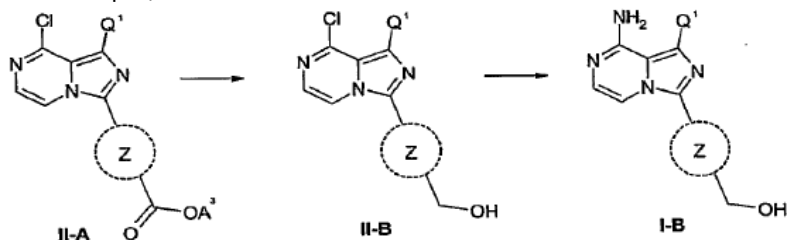
[123] При проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою I-A' сполука за формулою II-A' реагувала з аміаком у придатному розчиннику. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується перерахованими, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксигетан та інші; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; такі спирти як метанол та етанол, ізопропанол, трифторетанол та інші; хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид ( $CH_2Cl_2$ ) або хлороформ ( $CHCl_3$ ). Як варіант, були використані суміші даних розчинників. Кращим розчинником все-таки був ізопропанол. Вищевказаний процес проведений за температури між приблизно  $-78^\circ C$  та приблизно  $120^\circ C$ . Бажано, щоб реакція проходила за температури між  $100^\circ C$  та приблизно  $120^\circ C$ . Бажаним є проведення вищезгаданого процесу для одержання сполук даного винаходу за атмосферного тиску, але, як варіант, можливий більш високий або низький тиск. У більшості випадків реакції проводилися в герметичних пробірках.

Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші або менші кількості. Як правило, використовувалася надлишкова кількість аміаку, здійснювався контроль протікання реакції для гарантії того, що додаткова доза аміаку, додана до ефіру, не внесе значних змін. Крім того, при проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою I-A" сполука за формулою I-A' реагувала при дотриманні таких типових умов омилення, як NaOH у розчинниках THF/H<sub>2</sub>O/MeOH. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується перерахованими, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксиетан та інші; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; такі спирти як метанол, етанол, ізопропанол, трифторетанол та інші; хлоровані розчинники, як метиленхлорид (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) або хлоро-

форм (CHCl<sub>3</sub>). Як варіант, були використані суміші даних розчинників. Кращим розчинником все-таки є суміш THF/H<sub>2</sub>O/MeOH. Вищевказаний процес проведений за температури між приблизно -78°C та приблизно 120°C. Бажано, щоб реакція проходила в діапазоні між кімнатною температурою та температурою близько 60°C. Бажаним є проведення вищезгаданого процесу для одержання сполук даного винаходу за атмосферного тиску, але, як варіант, можливий більш високий або низький тиск. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші або менші кількості.

[124] Сполуки за формулою II-B (сполуки за формулою II, де R<sup>3</sup>=Z-CH<sub>2</sub>OH) та I-B (сполуки за формулою I-AA, де R<sup>3</sup>=Z-CH<sub>2</sub>OH) отримані у відповідності зі схемою послідовності операцій 18, представленою нижче.

Схема послідовності операцій 18



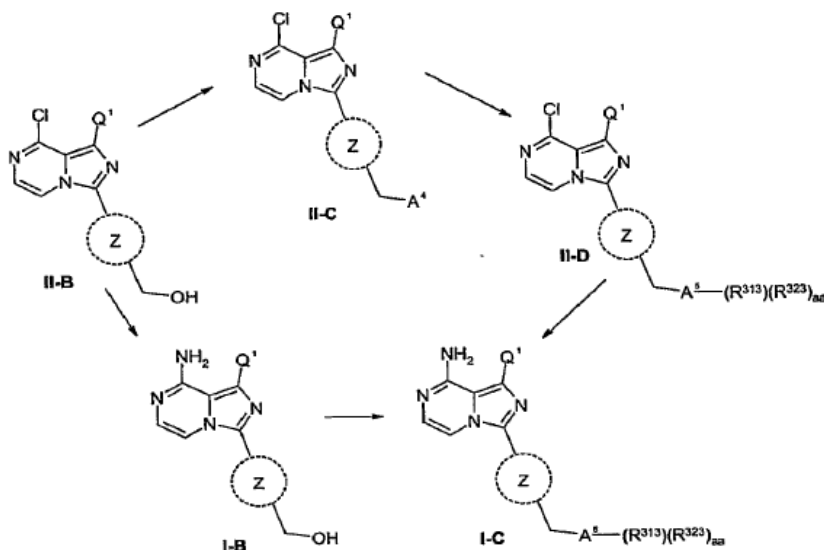
де Q¹ визначено раніше для сполуки за формулою I і A³ є воднем або алкілом, таким як, наприклад, метил або етил.

[125] При проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою I-B сполука за формулою II-A вступає в реакцію з відновлювачем, таким як літійалюмінійгідрид за участі придатного розчинника, такого як THF для одержання сполуки за формулою II-B. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується перерахованими, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксиетан та інші; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; такі спирти як метанол та етанол, ізопропанол, трифторетанол та інші; хлоровані розчинники, як метиленхлорид (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) або хлороформ (CHCl<sub>3</sub>). Як варіант, були використані суміші даних розчинників. Кращим розчинником був THF. Вищевказаний процес проведений за температури між приблизно -78°C та приблизно

120°C. Бажано, щоб реакція проходила за температури між 0°C та приблизно 50°C. Бажаним є проведення вищезгаданого процесу для одержання сполук даного винаходу за атмосферного тиску, але, як варіант, можливий більш високий або низький тиск. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші або менші кількості. Наступна обробка сполуки за формулою II-B за наявності описаних вище умов амонілізу (аміак в ізопропанолі в герметичній пробірці при 120°C) привела до утворення сполуки за формулою I-B.

[126] Сполуки за формулою II-C (сполуки за формулою II, де R³=Z-CH<sub>2</sub>A⁴) та II-D (сполуки за формулою II, де R³=Z-CH<sub>2</sub>A⁵(R<sup>313</sup>)(R<sup>323</sup>)<sub>aa</sub>), I-B (сполуки за формулою I, де R³=Z-CH<sub>2</sub>OH) та I-C (сполуки за формулою I-AA, де R³=Z-CH<sub>2</sub>A⁵(R<sup>313</sup>)(R<sup>323</sup>)<sub>aa</sub>) отримані у відповідності зі схемою послідовності операцій 19, представленою нижче.

Схема послідовності операцій 19



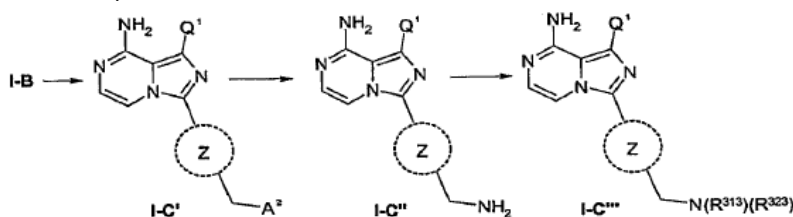
де  $Q^1$ ,  $R^{313}$ ,  $R^{323}$  визначені раніше для сполуки за формулою I і  $A^4$  = така відповідна група, яка може видалятися, як, наприклад, OTs, OMs, OTf або галоген, як, наприклад, хлор, бром, йод;  $d=0$  або 1;  $A^5=N$ , O або S.

[127] При проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою I-C гідроксигрупа сполуки за формулою II-B була перетворена у відповідну групу  $A^4$ , яка може видалятися як, наприклад, Cl або OTs, OMs, OTf у результаті реакції з  $SOCl_2$ ,  $Ts_2O$ ,  $Ms_2O$ ,  $Tf_2O$  для одержання сполуки за формулою II-C. У результаті реакції сполуки за формулою II-C із  $HA^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$  одержали сполуку за формулою II-D. Наступна реакція сполуки за формулою II-D за наявності зазначених вище умов амонілізу призвела до утворення сполуки за формулою I-C. Крім того, сполука за формулою II-B була перетворена на сполуку за формулою I-B, як раніше зазначено в схемі послідовності операцій 18. Подальше перетворення сполуки за формулою

I-B у сполуку за формулою I-C було завершено при дотриманні зазначених вище умов для перетворення сполуки за формулою II-B на сполуку за формулою II-C, і наступного перетворення сполуки за формулою II-C на сполуку за формулою II-D (при чистому перетворенні OH в  $A^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$ ). Більше того, сполука за формулою II-B може бути прямо перетворена на сполуку за формулою II-D при обробці сполуки за формулою II-B різними алкілюючими агентами або фенолами за допомогою реакції Міцунобу для одержання сполук за формулою II-D (сполуки за формулою II, де  $R^3=CH_2-Z-A^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$ ), де  $A^5=O$ ,  $aa=0$ ,  $R^{313}$ =алкіл або арил).

[128] Сполуки за формулою I-C' (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z-CH_2-A^2$ ), I-C'' (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z-CH_2NH_2$  та I-C''' (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z-CH_2-N(R^{313})(R^{323})$ ) отримані у відповідності зі схемою послідовності операцій 20, представленою нижче.

Схема послідовності операцій 20



де  $Q^1$ ,  $R^{313}$ ,  $R^{323}$  визначені раніше для сполуки за формулою I і  $A^2$ =фталімідо або  $N^3$ .

[129] При проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою I-C', I-C'', I-C''' гідроксигрупа сполуки за формулою I-B була перетворена на  $A^2$  у результаті проведення процедур, як зазначено в схемі послідовності операцій 5, для перетворення сполуки за формулою VII на сполуку за формулою VI. Реакція сполуки за формулою I-C' при дотриманні викладених у схемі послідовності операцій 4 умов призвела до утворення сполуки за формулою I-C''. У результаті реакції сполуки

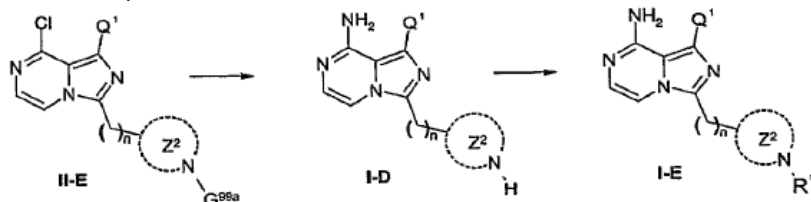
за формулою I-C'' за участі, але не обмежуючись різними алкілюючими агентами, такими як альдегіди/кетони за умов відновлюваного амінування, різними ацилюючими агентами, такими як, наприклад, оцтовий ангідрид, бензоїлхлориди або карбоновими кислотами за участі EDC або DCC, HOBT або HOAT, або сульфонуючих реагентів, таких як, наприклад,  $Ts_2O$  або  $MeSO_2Cl$  одержали сполуки за формулою I-C'''. Наприклад, при проведенні стандартної процедури одержання сполук за формулою I-C''' сполуку за формулою I-C'' обробляють придатним ацилюючим реагентом за

участі придатного лугу в придатному розчиннику. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується перерахованими, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксиетан та інші; хлоровані розчинники, як метиленхлорид ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) або хлороформ ( $\text{CHCl}_3$ ). Як варіант, були використані суміші даних розчинників. Кращим розчинником був хлороформ. Перелік придатних основ для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується наступними: триалкіламіни, такі як, наприклад, діізопропілетиламін, триетиламін, або такі зв'язані зі смолою триалкіламіни, як PS-DIEA. Кращою основою була речовина PS-DIEA. У тому випадку, коли придатним ацилюючим реагентом був оцтовий ангідрид, здійснювався процес перетворення сполуки за формулою I-C'' на сполуку за формулою I-C''', де  $\text{R}^{313}=\text{H}$ , а  $\text{R}^{323}=\text{COCH}_3$ . Вище-

вказаний процес проведений за температури між приблизно  $-78^\circ\text{C}$  та приблизно  $120^\circ\text{C}$ . Бажано, щоб реакція проходила за температури між  $0^\circ\text{C}$  та приблизно  $20^\circ\text{C}$ . Бажаним є проведення вищезгаданого процесу для одержання сполук даного винаходу за атмосферного тиску, але, як варіант, можливий більш високий або низький тиск. Кращим є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші або менші кількості.

[130] Сполуки за формулою I-D (сполуки за формулою I-AA, де  $\text{R}^3=(\text{CH}_2)_n\text{-Z}^2\text{-H}$  та  $\text{Z}^2$  відносяться до гетероциклічного кільця, яке містить атом азоту, з'єднаного з H) і I-E (сполуки за формулою I-AA, де  $\text{R}^3=(\text{CH}_2)_n\text{-Z}^2\text{-R}^{31}$  та  $\text{Z}^2$  відносяться до гетероциклічного кільця, яке містить атом азоту, з'єднаного з  $\text{R}^{31}$ ) отримані у відповідності зі схемою послідовності операцій 21, представленою нижче.

Схема послідовності операцій 21



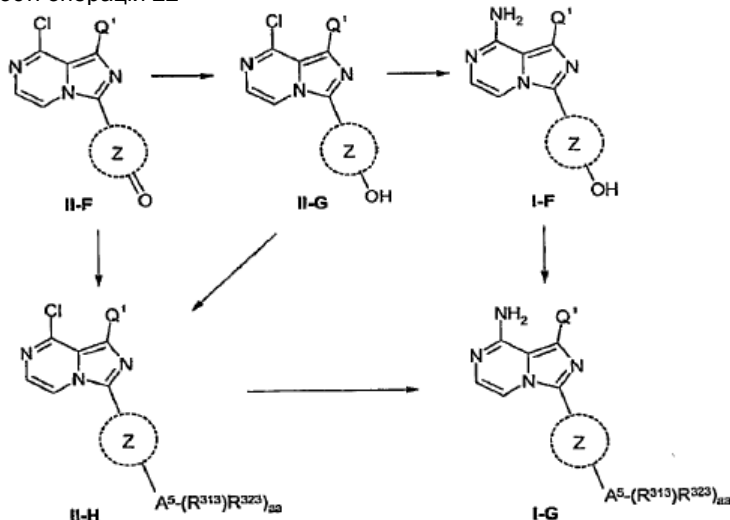
де  $\text{Q}^1$ ,  $\text{R}^{31}$  визначені раніше для сполуки за формулою I,  $\text{G}^{99}$  є  $\text{C}(=\text{O})\text{A}^6$  або  $\text{CO}_2\text{A}^6$ ,  $n=0-5$  і  $\text{A}^6$ =алкіл, арил або аралкіл.

[131] При проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою I-E сполука за формулою II-E вступає в реакцію з відповідними реагентами, придатними для перетворення N- $\text{G}^{99a}$  на N-H, і в результаті виникає сполука за формулою I-D. Наприклад, у результаті обробки сполуки за формулою II-E (коли  $\text{G}^{99}=\text{CO}_2\text{B}_n$ ) за наявності зазначених вище умов амонілізу з наступною обробкою концентрованою  $\text{HCl}$  з придатним лужним розчином утворилася сполука за формулою I-D. Сполука за формулою I-D може бути піддана різ-

ним впливам, перелік яких включає, але не обмежується наступними: відновлювальне амінування, алкілювання та ари(гетари)лізація, ациляція для одержання амідів, уреатів, гуанідинів, карбаматів, тіокарбаматів, сульфонамідів та адуктів азоту, заміщеного різними способами, для здійснення кінцевого перетворення NH на  $\text{NR}^2$ .

[132] Сполуки за формулою II-G (сполуки за формулою II, де  $\text{R}^3=\text{Z}^3\text{-OH}$ ), II-H (сполуки за формулою II, де  $\text{R}^3=\text{Z-A}^5(\text{R}^{313})(\text{R}^{323})_{aa}$ ), I-F (сполуки за формулою I-AA, де  $\text{R}^3=\text{Z-OH}$ ) та I-G (сполуки за формулою I-AA, де  $\text{R}^3=\text{Z-A}^5(\text{R}^{313})(\text{R}^{323})_{aa}$ ) отримані у відповідності зі схемою послідовності операцій 22, представленою нижче.

Схема послідовності операцій 22



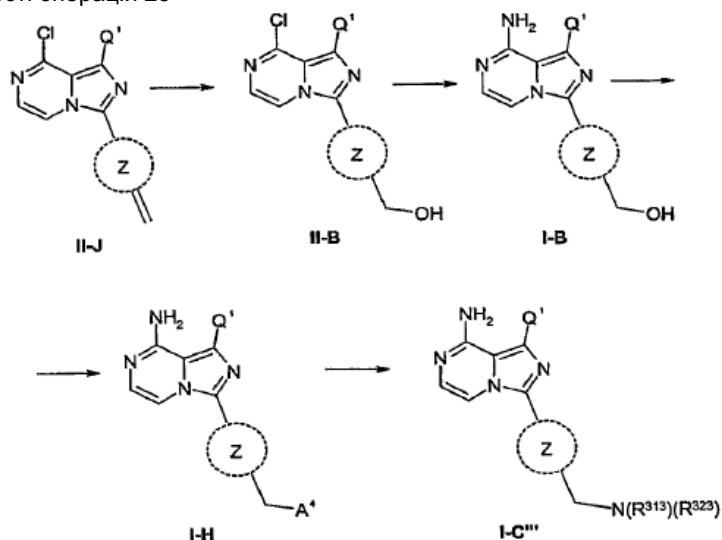
де  $Q^1$ ,  $R^{313}$ ,  $R^{323}$  визначені раніше для сполуки за формулою I;  $aa=0$  або 1;  $A^5=N$ , O або S.

[133] При проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою I-F та I-G відбулися наступні зміни: сполука за формулою II-F пройшла відновлення за участі придатного відновлювача в придатному розчиннику, такому як боргідрид натрію в метанолі для одержання сполуки за формулою II-G. Сполука за формулою II-G піддалася впливу зазначених вище умов амонілізу для одержання сполуки за формулою I-F. Крім того, сполуки за формулою II-F можуть вступати в реакцію з різними амінами в умовах відновлювального амінування ( $NaBH_3CN$  або  $NaBH(OAc)_3$  з  $HA^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$ , де  $d=0$ ,  $A^5=N$ ,  $R^{313}$ ,  $R^{323}$  відповідають визначеним раніше для сполуки за формулою I) для одержання сполук за формулою II-H, де

$d=0$ ,  $A^5=N$ ,  $R^{313}$ ,  $R^{323}$  відповідають визначеним раніше для сполуки за формулою I. Наступна реакція сполук за формулою II-H (сполуки за формулою II, де  $R^3=Z-A^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$ , де  $d=0$ ,  $A^5=N$ ,  $R^{313}$ ,  $R^{323}$  відповідають визначеним раніше для сполуки за формулою I) за наявності зазначених вище умов амонілізу призвела до утворення сполук за формулою I-G. Крім того, сполуки за формулою II-H з II-G та I-G з I-F можуть бути синтезовані відповідно до умов, зазначених у схемі послідовності операцій 19 з метою перетворення II-B на II-D, I-B на I-C відповідно.

[134] Сполуки за формулою I-C''' (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z-CH_2-N(R^{313})(R^{323})$ ) отримані у відповідності зі схемою послідовності операцій 23, представленою нижче.

Схема послідовності операцій 23



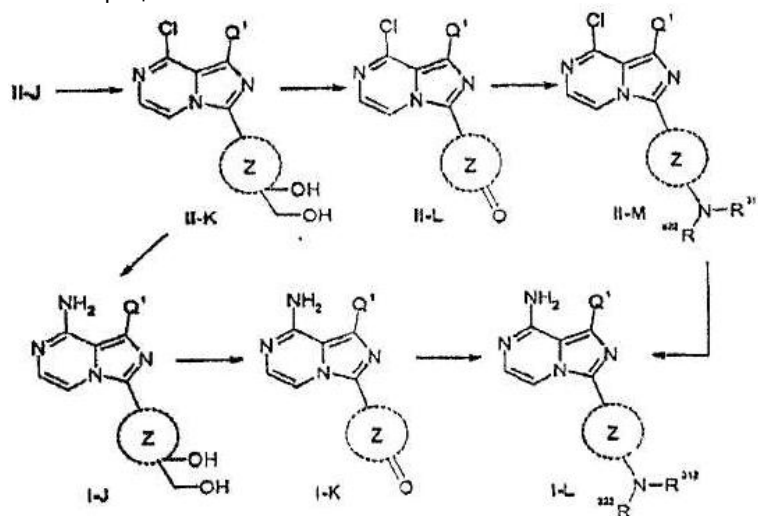
де  $Q^1$ ,  $R^{313}$ ,  $R^{323}$  визначені раніше для формули I і  $A^4$ —відповідна група, яка може видалятися, як, наприклад, Cl або OTs, OMs або OTf.

[135] При проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою I-C''' (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z-CH_2-N(R^{313})(R^{323})$ ) відбулися наступні зміни: сполуки за формулою II-J (сполуки за формулою II, де  $R^3=Z-CH_2$  вступили в реакцію з придатним гідроборуючим агентом, таким як, наприклад, діборан, 9-борабіцикло[3,3,1]нонан (9-BBN), катехолборан та іншими в придатному розчиннику, як, наприклад, THF з наступною обробкою таким придатним окислювачем, як перекис водню в лужному водному розчині або  $NaBO_3 \cdot H_2O$  для одержання сполук за формулою II-B. Наступна реакція сполук за формулою II-B у поєднанні в зазначених вище умовах амонілізу призвели до одержання сполук за

формулою I-B. Потім гідроксигрупа сполуки за формулою I-B була перетворена на придатну групу, яка може видалятися,  $A^4$ , таку як, наприклад, OTs, OMs, OTf при проведенні реакції з  $Ts_2O$ ,  $Ms_2O$ ,  $Tf_2O$  відповідно для одержання сполук за формулою I-H. У результаті подальшої реакції сполук за формулою I-H з  $NH(R^{313})(R^{323})$ , де  $R^{313}$ ,  $R^{323}$  відповідають визначеним раніше для сполук за формулою I, утворилася сполука за формулою I-C''' (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z-CH_2-N(R^{313})(R^{323})$ ).

[136] Сполуки за формулою I-J (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z-OH(CH_2OH)$ ), I-K (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z=O$ ) та I-L (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z-NR^{313}R^{323}$ ) отримані у відповідності зі схемою послідовності операцій 24, представленою нижче.

Схема послідовності операцій 24



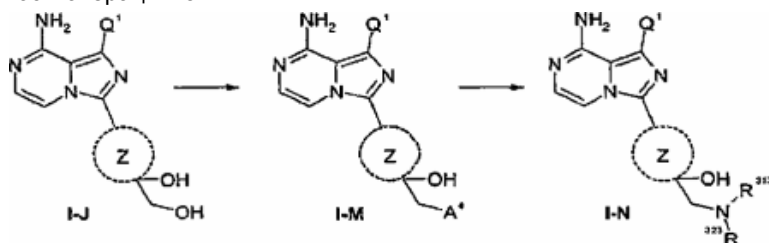
[137] де  $Q^1$ ,  $R^{313}$ ,  $R^{323}$  відповідають визначенням раніше для сполуки за формулою I.

[138] При проведенні стандартної процедури одержання сполуки за формулою I-J (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z-OH(CH_2OH)$ ), I-K (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z=O$ ) та I-L (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z-NR^{312}R^{322}$ ) сполука за формулою II-J (сполуки за формулою II, де  $R^3=Z=CH_2$ ) реагувала з придатним дигідроксилюючим реагентом, як, наприклад, осмії тетраоксид за участі NMO в придатному розчиннику, як, наприклад, THF для одержання сполуки за формулою II-K (сполуки за формулою II, де  $R^3=Z-OH(CH_2OH)$ ), як суміш цис- і трансізомерів. Сполуки за формулою II-K (сполуки за формулою II, де  $R^3=Z-OH(CH_2OH)$ ) реагували з придатним окислювачем, як, наприклад,  $NaIO_4$ , але не обмежуючись ним, перетворюючи при цьому діол на кетон, сприяючи одержанню сполуки за формулою II-L (сполуки за формулою II, де  $R^3=Z=O$ ). Сполуку за формулою II-L (сполуки за формулою II, де  $R^3=Z=O$ ) обробляли за типових умов відновлювального амінування за участю придатного аміну  $HNR^{312}R^{322}$  та придатного відновлювача, такого як, але не обмежуючись даною речовиною,  $NaBH(OAc)_3$  або  $NaBH(CN)_3$  для одержання сполуки за формулою II-M (сполуки за

формулою II, де  $R^3=Z-NR^{312}R^{322}$ ). Сполука за формулою II-M (сполуки за формулою II, де  $R^3=Z-NR^{312}R^{322}$ ) була оброблена за умов амонілізу, аміак в ізопропіловому спирті в балоні з нержавіючої сталі при  $110^\circ C$ , щоб отримати сполуку за формулою I-L (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z-NR^{312}R^{322}$ ). Крім того, сполука за формулою II-K (сполуки за формулою II, де  $R^3=Z-OH(CH_2OH)$ ) була оброблена за умов амонілізу, описаного вище, щоб отримати сполуку за формулою I-J (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z-OH(CH_2OH)$ ) як суміш ізомерів. Сполуку за формулою I-J (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z-OH(CH_2OH)$ ) обробляли з придатним окислювачем, типу, але, не обмежуючись названими,  $NaIO_4$ , перетворюючи діол на кетонівий залишок, отримуючи сполуку за формулою I-K (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z=O$ ), який обробляли за типових умов відновлювального амінування, описаних вище, щоб отримати сполуку за формулою I-L (сполуки за формулою I-AA де  $R^3=Z-NR^{312}R^{322}$ ).

[139] Сполуки за формулою I-N (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z-OH(CH_2NR^{313}R^{323})$ ) були отримані, як показано нижче в схемі послідовності операцій 25:

Схема послідовності операцій 25



[140] де  $Q^1$ ,  $R^{313}$  та  $R^{323}$  є визначеними вище для сполуки за формулою I;  $A^4$ =придатна група, яка може видалятися, типу OTs, OMs або OTf.

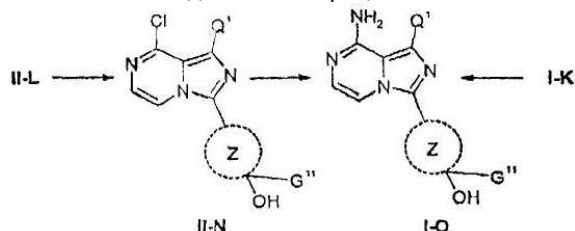
[141] У типовому одержанні сполук за формулою I-N (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z-OH(CH_2NR^{313}R^{323})$ ), первинна гідроксильна група

сполуки за формулою I-J (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z-OH(CH_2OH)$ ) була перетворена на придатну групу  $A^4$ , яка може видалятися, як, наприклад, OTs, OMs або OTf, реакцією з  $Ts_2O$ ,  $Ms_2O$ , або  $Tf_2O$  в присутності придатної основи, такої як діізопропіламін або піридин і розчинника,

такого як, наприклад, THF або метиленхлорид, щоб отримати сполуку за формулою I-M (сполуки за формулою I-AA де  $R^3=Z-OH(CH_2A^4)$ ). Реакція сполуки за формулою I-M (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z-OH(CH_2A^4)$ ) з  $HN(R^{313})(R^{323})$  у придатному розчиннику, як, наприклад, THF або метиленхлорид, дала в результаті сполуку за формулою I-N (сполуки за формулою I, де  $R^3=Z-OH(CH_2NR^{313}R^{323})$ ).

[142] Сполуки за формулою I-O (сполуки за формулою I, де  $R^3=Z^3-OH(G^{11})$ ) були отримані, як показано нижче в схемі послідовності операцій 26:

Схема послідовності операцій 26

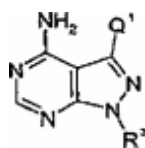


де  $Q^1$  і  $G^{11}$  є визначеними вище для сполуки за формулою I.

[143] Типове одержання сполук за формулою I-O (сполуки за формулою I, де  $R^3=Z-OH(G^{11})$ ), кетонів компонент сполуки описаний формулою II-L (сполуки за формулою II, де  $R^3=Z=O$ ) вступав у реакцію з придатним нуклеофільним реагентом, таким як, наприклад,  $MeMgBr$  або  $MeLi$  у придатному розчиннику, такому як, наприклад, THF, щоб отримати сполуку за формулою II-N (сполуки за формулою II, де  $R^3=Z-OH(G^{11})$ ). Сполука за формулою II-N (сполуки за формулою II, де  $R^3=Z-OH(G^{11})$ ) реагувала за умов амонілізу, аміаку в ізопропіловому спирті в балоні з нержавіючої сталі при  $110^\circ C$ , щоб отримати сполуку за формулою I-O (сполуки за формулою I, де  $R^3=Z-OH(G^{11})$ ). Додатково, сполука за формулою I-O (сполуки за формулою I, де  $R^3=Z-OH(G^{11})$ ) була отримана в результаті реакції сполуки за формулою I-K (сполуки за формулою I-AA, де  $R^3=Z=O$ ) з придатним нуклеофільним агентом, таким як, наприклад,  $MeMgBr$  або  $MeLi$  у придатному розчиннику, такому як, наприклад, THF.

[144] Перетворення сполук за формулою I-PP' та I-P' на сполуки за формулою I-RR та I-R відповідно може бути досягнуто реакцією з ефіром боронової кислоти, використовуючи так звані умови "Liebeskind-Srogl", типу описаних в Organic Letters, (2002), 4(6), 979 або Synlett, (2002), (3), 447.

[145] Сполука за формулою I-AB відповідає сполуці за формулою I, де  $X_1=CH$ ,  $X_2$ ,  $X_4$  та  $X_5=N$ , і  $X_3$ ,  $X_6$  та  $X_7=C$ ;  $Q^1$  визначені для сполуки за формулою I;  $R^3$  є  $C_{0-10}$ алкілом, цикло-  $C_{3-10}$ алкілом, амінометилцикло  $C_{3-10}$ алкілом, біцикло  $C_{5-10}$ алкілом, арилом, гетероарилом, аракілом, гетероаракілом, гетероциклілом, гетеробіцикло  $C_{5-10}$ алкілом, спіроалкілом або гетероспіроалкілом, будь-який з яких не обов'язково заміщається одним або більше незалежним замісником  $G^{11}$ ; і  $G^{11}$  визначеним для сполуки за формулою I:

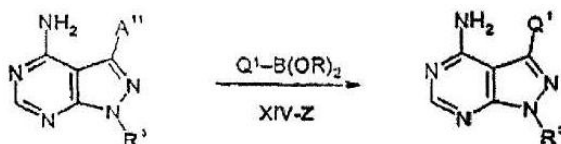


I-AB

[146] Спосіб АВ застосовувався для одержання сполук за формулою I-AB, як показано нижче в схемі послідовності операцій 28:

Схема 28

Спосіб АВ:



I-ABA

I-AB

де  $Q^1$  та  $R^3$  визначені раніше для сполуки за формулою I-AB,  $A^{11}$  є галогеном, як, наприклад, Cl, Br або I, і  $Q^1-B(OR)_2$ =придатна боронова кислота/ефір.

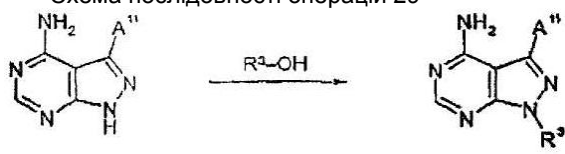
[147] У типовому одержанні сполук за формулою I-AB, сполука за формулою I-ABA реагувала з придатною бороною кислотою/ефіром за формулою XIV-Z( $Q^1-B(OR)_2$ ) у придатному розчиннику через типові процедури сполуки Сузукі. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується перерахованими, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксигетан, тощо; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; спирти, як, наприклад, метанол, етанол, ізопропанол, трифтористий етанол, тощо; і хлоровані розчинники, такі як, наприклад, метиленхлорид ( $CH_2Cl_2$ ) або хлороформ ( $CHCl_3$ ). Якщо потрібно, використовувалися суміші цих розчинників, однак кращими системами розчинників були THF/вода та DMF/вода. Вищезгаданий процес був виконаний за температур від приблизно  $20^\circ C$  до приблизно  $120^\circ C$ . Бажано, щоб реакція була здійснена між  $80^\circ C$  та приблизно  $100^\circ C$ . Щоб одержати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес був переважно виконаний при приблизно атмосферному тиску, хоча значення тиску вищі або нижчі використовувалися, якщо це було необхідно. Бажаним було використання власне еквімолярних кількостей реагентів, хоча використовувалися кількості більші або менші, якщо це було необхідно.

[148] Фахівці в даній галузі техніки оціняють, що альтернативні методи можуть бути застосовані для одержання сполук за формулою I-AB із за формулою I-ABA. Наприклад, сполука за формулою I-ABA може вступити в реакцію з придатним олово-органічним реагентом  $Q^1-SnBu_3$  або подібним у придатному розчиннику через типові процедури сполуки Stille.

[149] Сполуки за формулою I-ABA, де  $R^3$  є  $C_{1-10}$ алкілом, цикло  $C_{3-10}$ алкілом, біцикло  $C_{5-10}$ алкілом, аракілом, гетероаракілом, гетероциклілом, гетеробіцикло  $C_{5-10}$ алкілом, спіроалкілом або гетероспіроалкілом, будь-який з яких необов'язково заміщається одним або більше незалежними замісниками  $G^{11}$  Схеми 28, були отримані як показано нижче на схемі послідовності операцій 29:



## Схема послідовності операцій 29



I-ABB

I-ABA

де  $R^3$  є  $C_{1-10}$ алкілом, цикло  $C_{3-10}$ алкілом, біцикло  $C_{5-10}$ алкілом, аралкілом, гетероаралкілом, гетероциклілом, гетеробіцикло  $C_{5-10}$ алкілом, спіроалкілом або гетероспіроалкілом, будь-який з яких необов'язково заміщається одним або більше незалежними замісниками  $G^{11}$ ;  $G^{11}$  визначені раніше для сполуки за формулою I, і  $A^{11}$  є галогеном, як, наприклад, Cl, Br або I.

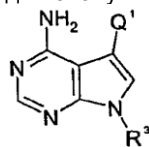
[150] При типовому одержанні сполуки за формулою I-ABA, сполука за формулою I-ABB реагувала зі спиртом  $R^3$ -OH за типових умов Міцунобу в придатному розчиннику в присутності придатних реагентів. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується перерахованими, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксиетан та подібні до них; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил ( $CH_3CN$ ); хлоровані розчинники, як, наприклад, метиленхлорид ( $CH_2Cl_2$ ) або хлороформ ( $CHCl_3$ ). Якщо це було потрібним, використовувалися суміші цих розчинників, однак, кращим був розчинник THF. Перелік придатних реагентів для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується перерахованими, трифенілфосфін та подібні до них, і азодикарбонілат (DIAD, DEAD, DBAD). Кращі реагенти були трифенілфосфін або зв'язаний зі смолою трифенілфосфін та DIAD. Вищезгаданий процес може бути здійснений за температур від біля  $-78^\circ C$  до приблизно  $100^\circ C$ . Бажано, щоб реакція була проведена між близько  $0^\circ C$  та  $25^\circ C$ . Щоб одержати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес бажано було виконати при приблизно атмосферному тиску, хоча значення тиску вищі або нижчі використовувалися, якщо це було необхідно. Бажаним було використання власне еквімолярних кількостей реагентів, хоча використовувалися кількості більші або менші, якщо це було необхідно. Як правило, один еквівалент трифенілфосфіну, DIAD та  $R^3$ -OH використовувався на один еквівалент сполуки за формулою I-ABB.

[151] Як альтернатива сполуки за формулою I-ABA можуть бути отримані шляхом алкілювання сполук за формулою I-ABB алкілюючим реагентом  $R^3$ -LG, де LG – група, яка може видалятися, включаючи, але не обмежуючись названими, хлорид, бромід, йодид, тозилат, мезилат, фтороформ сульфат, за типових умов алкілювання, відомих фахівцям в даній галузі техніки.

[152] Бажано, щоб у сполуках за формулою I-ABB  $A^{11}=Br$  та I. Ці сполуки відомі ( $A^{11}=I$ : H. B. Cottam et al, J. Med. Chem. 1993, 36 (12), 3424-3430;  $A^{11}=Br$ : T. S. Leonova et al., Khim. Geterotsikl. Soedin. 1982, (7), 982-984).

[153] Сполука за формулою I-AC відповідає сполуці за формулою I, де  $X_1$  та  $X_5=CH$ ,  $X_2$  та  $X_4=N$ , і  $X_3$ ,  $X_6$  та  $X_7=C$ ;  $Q^1$  визначено для сполуки за формулою I;  $R^3$  є  $C_{0-10}$ алкілом, цикло  $C_{3-10}$

алкілом, біцикло  $C_{5-10}$ алкілом, арилом, гетероарилом, аралкілом, гетероаралкілом, гетероциклілом, гетеробіцикло- $C_{5-10}$ алкілом, спіроалкілом або гетероспіроалкілом, будь-який з яких необов'язково заміщається одним або більше незалежними замісниками  $G^{11}$ ; і  $G^{11}$  такий самий, як визначено для сполуки за формулою I:

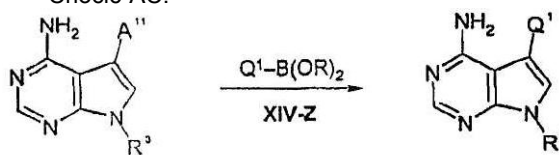


1-AC

[154] Спосіб AC використовувався для одержання сполук за формулою I-AB, як показано нижче в Схемі 30:

Схема 30

Спосіб AC:



I-ACA

I-AC

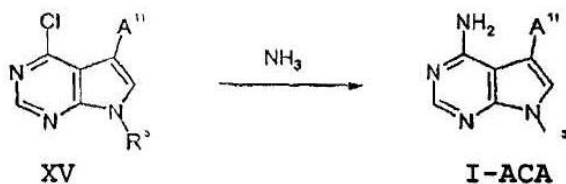
де  $Q^1$  та  $R^3$  визначені раніше для сполуки за формулою I-AC,  $A^{11}$ =галоген, як, наприклад, Cl, Br або I, і  $Q^1$ -B(OR)<sub>2</sub>=придатна боронова кислота/ефір.

[155] При типовому одержанні сполук за формулою I-AC, сполука за формулою I-ACA реагувала з придатною бороною кислотою/ефіром  $XIV-Z(Q^1-B(OR)_2)$  у придатному розчиннику через типові процедури сполуки Сузукі. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується перерахованими, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксиетан та подібні до них; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; спирти, такі як, наприклад, метанол, етанол, ізопропанол, трифтористий етанол та подібні до них; і хлоровані розчинники, такі як, наприклад, метиленхлорид ( $CH_2Cl_2$ ) або хлороформ ( $CHCl_3$ ). Якщо потрібно, використовувалися суміші цих розчинників, однак кращими системами розчинників були THF/вода та DMF/вода. Вищезгаданий процес був виконаний за температур від приблизно  $20^\circ C$  до приблизно  $120^\circ C$ . Бажано, щоб реакція була здійснена в діапазоні температур між  $80^\circ C$  та приблизно  $100^\circ C$ . Щоб одержати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес бажано було провести при приблизно атмосферному тиску, хоча значення тиску вищі або нижчі використовувалися, якщо це було необхідно. Бажаним було використання власне еквімолярних кількостей реагентів, хоча використовувалися кількості більші або менші, якщо це було необхідно.

[156] Фахівець у даній галузі техніки оцінить, що альтернативні методи можуть бути застосовані для одержання сполук за формулою I-AC та за формулою I-ACA. Наприклад, сполука за формулою I-ABA може вступити в реакцію з придатним оловоорганічним реактивом  $Q^1-SnBu_3$  або подібним у придатному розчиннику через типові процедури зчеплення Stille.

[157] Сполуки за формулою I-ACA Схеми 30 були отримані, як показано нижче на схемі послідовності операцій 31:

Схема 31

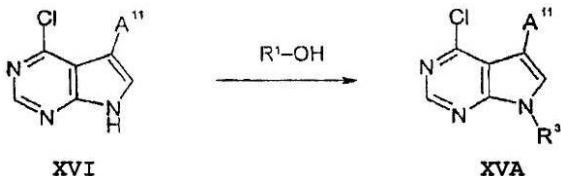


де  $R^3$  визначено раніше для сполуки за формулою I-AC,  $A^{11}$  є галогеном, як, наприклад, Cl, Br або I.

[158] При типовому одержанні сполук за формулою I-ACA, сполука описана формулою XV реагувала з аміаком у придатному розчиннику. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується перерахованими, ефіри, такі, як тетрагідрофуран (THF), диметоксиетан та подібні до них; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; спирти, такі як, наприклад, метанол, етанол, ізопропанол, трифтористий етанол та подібні до них; і хлоровані розчинники, такі як, наприклад, метиленхлорид ( $CH_2Cl_2$ ) або хлороформ ( $CHCl_3$ ). Якщо потрібно, використовувалися суміші цих розчинників, однак кращим розчинником був ізопропанол. Вищезгаданий процес був виконаний за температур від приблизно  $-78^\circ C$  до приблизно  $120^\circ C$ . Бажано, щоб реакція була здійснена між  $80^\circ C$  та приблизно  $100^\circ C$ . Щоб отримати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес бажано було провести у скляній напірній трубці або в нержавіючому сталевому реакторі. Бажаним було використання надлишку аміаку.

[159] Сполуки за формулою XVA (= сполуки за формулою XV Схеми 31, де  $R^3$  є  $C_{1-10}$ алкілом, цикло  $C_{3-10}$ алкілом, біцикло  $C_{5-10}$ алкілом, аралкілом, гетероаралкілом, гетероциклілом, гетеробіцикло  $C_{5-10}$ алкілом, спіроалкілом або гетероспіроалкілом, будь-який з яких необов'язково заміщається одним або більше незалежними замісниками  $G^{11}$ ) були отримані, як показано нижче на схемі послідовності операцій 32:

Схема 32



де  $R^3$  є  $C_{1-10}$ алкілом, цикло  $C_{3-10}$ алкілом, біцикло  $C_{5-10}$ алкілом, аралкілом, гетероаралкілом, гетероциклілом, гетеробіцикло  $C_{5-10}$ алкілом, спіроалкілом або гетероспіроалкілом, будь-який з яких необов'язково заміщається одним або більше незалежними замісниками  $G^{11}$ ;  $G^{11}$  визначений раніше для сполуки за формулою I, і  $A^{11}$  = галоген, як, наприклад, Cl, Br або I.

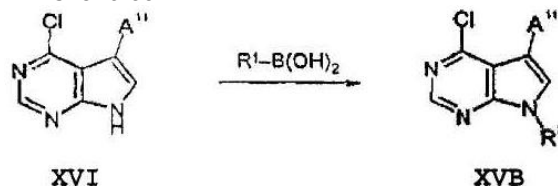
[160] При типовому одержанні сполуки за формулою XVA, сполука за формулою XVI реагувала зі спиртом  $R^3$ -OH за типових умов Міцунобу в придатному розчиннику в присутності придатних реагентів. Перелік придатних розчинників для викори-

стання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується перерахованими, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксиетан та подібні до них; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил ( $CH_3CN$ ); хлоровані розчинники, такі як, наприклад, метиленхлорид ( $CH_2Cl_2$ ) або хлороформ ( $CHCl_3$ ). Якщо це було потрібним, використовувалися суміші цих розчинників, однак, кращим був розчинник THF. Перелік придатних реагентів для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується перерахованими, трифенілфосфін та подібні до них, і азодикарбоксилат (DIAD, DEAD, DBAD). Кращими реагентами були трифенілфосфін або зв'язаний зі смолою трифенілфосфін та DIAD. Вищезгаданий процес може бути здійснений за температур від біля  $-78^\circ C$  до приблизно  $100^\circ C$ . Бажано, щоб реакція була виконана в інтервалі температур від близько  $0^\circ C$  до  $25^\circ C$ . Щоб одержати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес бажано було виконати при приблизно атмосферному тиску, хоча значення тиску вищі або нижчі використовувалися, якщо це було необхідно. Бажаним було використання власне еквімолярних кількостей реагентів, хоча використовувалися кількості більші або менші, якщо це було необхідно. Як правило, один еквівалент трифенілфосфіну, DIAD та  $R^3$ -OH використовувався на один еквівалент сполуки за формулою XVI.

[161] Як альтернатива сполуки за формулою XVA можуть бути отримані алкилюванням сполук за формулою XVI алкилюючим реагентом  $R^3$ -LG, де LG - група, яка може видалятися, включаючи, але не обмежуючись названими, хлорид, бромід, йодид, тозилат, мезилат, фтороформ сульфат, за типових умов алкилювання, відомих фахівцеві в даній галузі техніки.

[162] Сполуки за формулою XVB (= сполуки за формулою XV Схеми 31, де  $R^3$  - арил або гетероарил, необов'язково заміщені одним або більше незалежними замісниками  $G^{11}$ ) були отримані, як показано нижче на схемі послідовності операцій 33:

Схема 33



де  $R^3$  є арилом або гетероарилом, необов'язково заміщеним одним або більше незалежними замісниками  $G^{11}$ ;  $G^{11}$  визначений раніше для сполуки за формулою I, і  $A^{11}$  є галогеном, таким як, наприклад, Cl, Br або I.

[163] При типовому одержанні сполук за формулою XVB, сполука за формулою XVI реагувала з придатною бороною кислотою за формулою  $R^3$ -B(OH)<sub>2</sub> у придатному розчиннику за допомогою типових опосередкованих міддю (II) процедур сполуки. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується перерахованими, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксиетан та подібні до

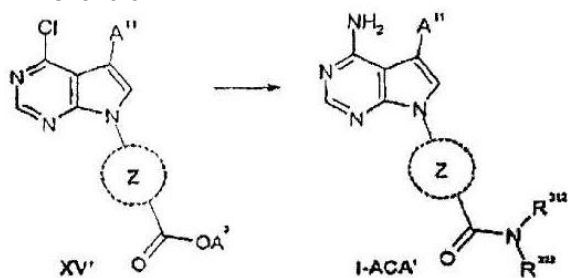
них; 1,4-діоксан та подібні до нього; диметилформамід (DMF); N-метилпіролідінон (NMP); хлоровані розчинники, такі як, наприклад, метиленхлорид ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Якщо це було потрібним, використовувалися суміші цих розчинників, однак, кращим розчинником був метиленхлорид ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Перелік придатних реагентів для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується перерахованими, ацетат міді (II) ( $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ), трифлат міді (II) ( $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ) та подібні до них, і основу (піридин та ін.). Кращими реагентами були  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  та піридин. Щоб одержати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес бажано було виконати при приблизно атмосферному тиску в атмосфері повітря, хоча значення тиску вищі або нижчі використовувалися, якщо це було необхідно. Бажано, щоб реакція була виконана за температури близько  $22^\circ\text{C}$ . Як правило, 1,5екв. ацетату міді (II), 2екв. піридину та 2екв. боронової кислоти за формулою  $\text{R}^3\text{-B}(\text{OH})_2$  були використані на еквівалент сполуки за формулою XVI.

[164] Всі сполуки за формулою XVI відомі в літературі ( $\text{A}^{11}=\text{I}$ : L. B. Townsend et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 1984-92;  $\text{A}^{11}=\text{Br}$ ,  $\text{Cl}$ : L. B. Townsend et al., J. Med. Chem. 1988, 31, 2086-2092). Бажано  $\text{A}^{11}$  є  $\text{Br}$  і  $\text{I}$ .

[165] Обидва  $\text{R}^3$  і  $\text{Q}^1$  у сполуках, описаних тут, у деяких випадках містять функціональні групи, якими можна маніпулювати далі. Фахівцям в даній галузі техніки зрозуміло, що така маніпуляція функціональними групами могла б бути досягнута із ключовими проміжними ланками або із сполуками на останній стадії. Такі функціональні перетворення групи ілюструються наступними Схемами 34-35, як і експериментальним розділом, але жодним чином не призначені, щоб обмежити можливості таких перетворень.

[166] Сполуки за формулою I-ACA' (= сполуки за формулою I-ACA, де  $\text{R}^3=\text{Z-CONR}^{312}\text{R}^{322}$ ) були отримані із сполук за формулою XV' (= сполуки за формулою XV, де  $\text{R}^3=\text{Z-CONR}^{312}\text{R}^{322}$ ), як показано нижче на схемі послідовності операцій 34:

Схема 34



де  $\text{R}^{312}$  та  $\text{R}^{322}$  визначені раніше для сполуки за формулою I;  $\text{A}^{11}$ =галоген, як, наприклад,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,

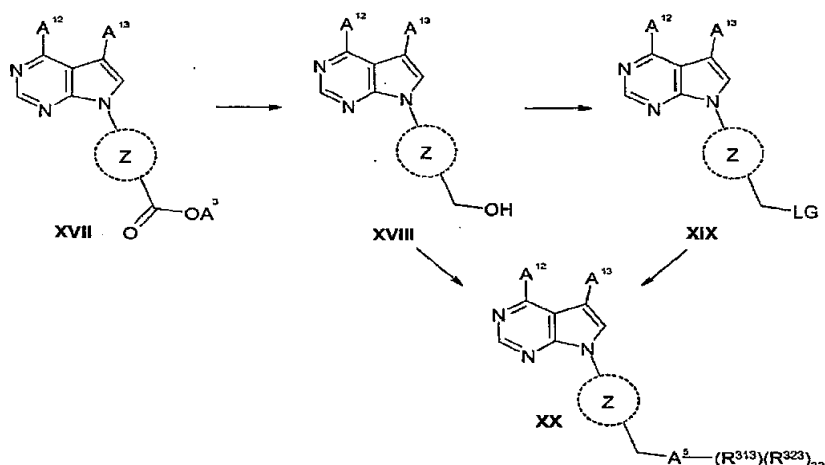
або  $\text{I}$ ; і  $\text{A}^3$ =водень або алкіл, такий, як метил або етил.

[167] При типовому одержанні сполуки за формулою I-ACA', коли  $\text{A}^3$ =алкіл і  $\text{R}^{312}$  та  $\text{R}^{322}$  були обидва рівні  $\text{H}$ , реакція сполуки за формулою XV' з аміаком у придатному розчиннику давала сполуку за формулою I-ACA'. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується перерахованими, ефіри, такі, як тетрагідрофуран (THF), диметоксигетан та подібні до них.; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; спирти, такі як, наприклад, метанол, етанол, ізопропанол, трифлуороетанол та подібні до них; і хлоровані розчинники, як, наприклад, метиленхлорид ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) або хлороформ ( $\text{CHCl}_3$ ). Якщо це було потрібним, використовувалися суміші цих розчинників, однак, кращим розчинником був ізопропанол. Вищезгаданий процес був здійснений за температур від приблизно  $-78^\circ\text{C}$  до приблизно  $120^\circ\text{C}$ . Бажано, щоб реакція була виконана в інтервалі температур від  $80^\circ\text{C}$  до приблизно  $100^\circ\text{C}$ . Щоб одержати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес бажано повинен був бути виконаний у скляній напірній трубці або нержавіючому сталевому реакторі. Бажано використовувався надлишок аміаку. До того ж, при типовому одержанні сполуки за формулою I-ACA' (сполуки за формулою I-ACA, де  $\text{R}^3=\text{Z-CONR}^{312}\text{R}^{322}$ ), сполука за формулою XV' (сполуки за формулою XV, де  $\text{R}^3=\text{Z-CO}_2\text{A}^3$ ) реагувала з  $\text{HNR}^{312}\text{R}^{322}$ , з наступною реакцією з аміаком у придатному розчиннику. Коли  $\text{A}^3=\text{H}$ , типові процедури об'єднання (такі, як перетворення  $\text{CO}_2\text{H}$  на  $-\text{COCl}$  через обробку з  $\text{SOCl}_2$  або оксалілхлоридом з наступною реакцією з  $\text{HNR}^{312}\text{R}^{322}$  або обробкою  $-\text{CO}_2\text{H}$  та  $\text{HNR}^{312}\text{R}^{322}$  з EDC або DCC у поєднанні з DMAP, HOBT або HOAT та подібними до них) використовувалися, щоб отримати перетворення карбонової кислоти на амід. Коли  $\text{A}^3$ =алкіл, такий, як метил або етил, обробка ефіру з  $\text{A}^1(\text{NR}^{312}\text{R}^{322})$  давала перетворення  $-\text{CO}_2\text{A}^3$  на  $-\text{CO}(\text{NR}^{312}\text{R}^{322})$ . Наступна обробка аміаком дала сполуки за формулою I-ACA'.

[168] Хімічні процеси, показані в Схемі 34, можуть також бути застосовані до сполук із  $\text{Q}^1$  замість  $\text{A}^{11}$ .

[169] Сполуки за формулою XVIII (сполуки за формулою XV, I-ACA або I-AC, де  $\text{R}^3=\text{Z-CH}_2\text{OH}$ ), XIX (сполуки за формулою XV, I-ACA або I-AC, де  $\text{R}^3=\text{Z-CH}_2\text{LG}$ ) та XX (сполуки за формулою XV, I-ACA або I-AC, де  $\text{R}^3=\text{Z-CH}_2\text{A}^5(\text{R}^{513})(\text{R}^{523})_{aa}$ ) були отримані, як показано нижче на схемі послідовності операцій 35:

Схема 35



де  $Q^1$ ,  $R^{313}$ , і  $R^{323}$  визначені раніше для сполуки за формулою I; LG є придатною групою, яка може видалятися, такою як тозилат, мезилат, фтороформ сульфонат або гало, як, наприклад, хлоро, бромо або йодо;  $aa=0$  або 1;  $A^3$ =водень або алкіл, такий, як метил або етил;  $A^{11}$ =галоген, як,

наприклад, Cl, Br або I;  $A^{12}$ =Cl або  $NH_2$ ;  $A^{13}=A^{11}$  або  $Q^1$ ; і  $A^3=N$ , O або S.

[170] Наступна таблиця вказує відношення між сполуками з формулами XVII-XX,  $A^{12}$ ,  $A^{13}$ , сполуками за формулами I-AC, I-ACA та XV, і  $R^3$ .

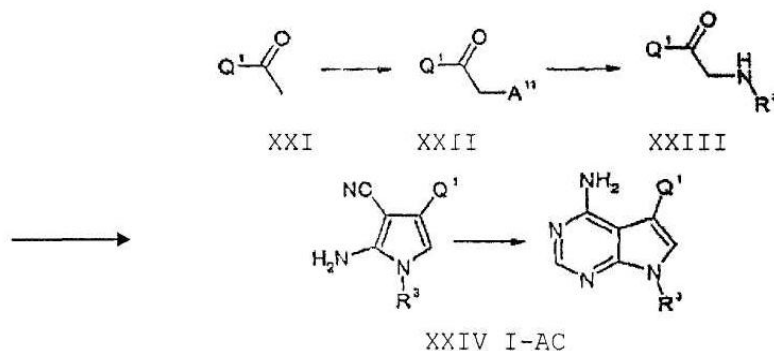
сполука за формулою...	де $A^{12}$ =	і $A^{13}$ =	...такий самий, як у формулі...	де $R^3$ =
XVII	Cl	$A^{11}$	XV	$Z-CO_2A^3$
XVII	$NH_2$	$A^{11}$	I-ACA	$Z-CO_2A^3$
XVII	$NH_2$	$Q^1$	I-AC	$Z-CO_2A^3$
XVIII	Cl	$A^{11}$	XV	$Z-CH_2OH$
XVIII	$NH_2$	$A^{11}$	I-ACA	$Z-CH_2OH$
XVIII	$NH_2$	$Q^1$	I-AC	$Z-CH_2OH$
XIX	Cl	$A^{11}$	XV	$Z-CH_2LG$
XIX	$NH_2$	$A^{11}$	I-ACA	$Z-CH_2LG$
XIX	$NH_2$	$Q^1$	I-AC	$Z-CH_2LG$
XX	Cl	$A^{11}$	XV	$Z-CH_2A^5R^2(R^4)_d$
XX	$NH_2$	$A^{11}$	I-ACA	$Z-CH_2A^5R^2(R^4)_d$
XX	$NH_2$	$Q^1$	I-AC	$Z-CH_2A^5R^2(R^4)_d$

[171] При типовому одержанні сполуки за формулою XVIII (сполуки за формулою XV, I-ACA або I-AC, де  $R^3=Z-CH_2OH$ ), сполука за формулою XVII (сполуки за формулою XV, I-ACA або I-AC, де  $R^3=Z-CO_2A^3$ ) обробляється придатним відновлювачем, таким як алюмогідрид літію або алюмогідрид диізобутилу, у придатному розчиннику, як, наприклад, THF або метиленхлорид, щоб отримати сполуку за формулою XVIII. При типовому одержанні сполуки за формулою XX (сполуки за формулою XV, I-ACA або I-AC, де  $R^3=Z-CH_2A^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$ ), гідроксигрупа сполуки за формулою XVIII була перетворена на придатну групу, LG, яка може видалятися, таку, як Cl або тозилат, мезилат або трифлат реакцією з  $SOCl_2$  або  $Ts_2O$ ,  $Ms_2O$  або  $Tf_2O$ , щоб отримати сполуку за формулою XIX (сполуки за формулою XV, I-ACA, або I-AC, де  $R^3=Z-CH_2LG$ ). Реакція сполуки за форму-

лою XIX з  $HA^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$  давала сполуку за формулою XX. Крім того, сполука за формулою XVIII може бути безпосередньо перетворена на сполуку за формулою XX обробкою сполуки за формулою XVIII різними алкілюючими реагентами або за типових умов реакції Міцунобу, щоб отримати сполуку за формулою XX (сполуки за формулою XV, I-ACA або I-AC, де  $R^3=Z-CH_2A^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$ ), де  $A^5=O$ ,  $aa=0$  і  $R^{313}$ =алкіл або арил). Фахівець у даній галузі техніки вибере саму відповідну стадію в послідовності реакцій, показаній на схемі послідовності операцій 35, щоб перетворити  $A^{12}=Cl$  на  $A^{12}=NH_2$ , як це описано в Схемі 31, і щоб перетворити  $A^{13}=A^{11}$  на  $A^{13}=Q^1$ , як описано в Схемі 30, якщо це може бути застосовано.

[172] Альтернативна підготовка сполук за формулою I-AC показана у схемі послідовності операцій 36.

Схема 36

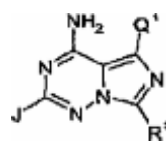


де  $Q^1$  і  $R^3$  визначені раніше для сполуки за формулою I; і  $A^{11}$ =галоген, як, наприклад, Cl, Br, або I.

[173] Сполуки за формулою XXI можуть бути отримані з альдегідів  $Q^1$ -CHO (див. Схему 14 їхнього одержання) додаванням метиллітію або метилового реагенту Грин'єра, які супроводжуються окислюванням результуючого спирту до кетону за формулою XXI. Інші сполуки є комерційно доступними або можуть бути отримані методами, відомими фахівцеві в даній галузі техніки, див.: Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2<sup>nd</sup> ed.; Wiley and Sons: New York, 1999, 1197ff. Реакція сполук за формулою XXI за типових умов галогенування з типовими галогенуючими реагентами, включаючи, але не обмежуючись,  $Br_2$ , NBS, піридин пербромід, або  $CuBr_2$  (для  $A^{11}=Br$ ), або NCS або  $SO_2Cl_2$  (для  $A^{11}=Cl$ ) дає сполуки за формулою XXII. Їх реакція з амінами за формулою  $H_2N-R^3$  дає амінокетони за формулою XXIII, які перетворені на аміноциклопіроли за формулою XXIV реакцією з малонітрилом за основних умов. Нарешті, реакція сполук за формулою XXIV за типових умов циклізації дає сполуки за формулою I-AQ. Умови для цієї циклізації включають, але не обмежуються перерахованими, нагрівання з формамідом; нагрівання з формамідом та аміаком; послідовну обробку із триалкілортоформатом, аміаком та основою; послідовну обробку з формамідом та аміаком.

[174] Фахівець у даній галузі техніки оцінив би, що в деяких ситуаціях замісник, який є ідентичним або має ту ж саму реактивність у порівнянні з функціональною групою, яка була змінена в одному з вищезгаданих процесів, повинен буде піддатися захисту, який супроводжується зняттям цього захисту, щоб отримати бажаний продукт і уникнути небажаних побічних реакцій. Як альтернатива, інший із процесів, описаних у межах цього винаходу, може використовуватися з метою уникнути наявності конкуруючих функціональних груп. Приклади придатних захисних груп і методів для їхнього введення та видалення можуть бути знайдені в наступному посиланні: "Protective Groups in Organic Syntheses", T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1989.

[175] Сполука за формулою I-AQ прирівнюється до сполуки за формулою I, де  $X_1=CH$ ;  $X_2$ ,  $X_3$  та  $X_5=N$ ;  $X_4$ ,  $X_6$  та  $X_7=C$  і  $J=H$  або  $NH_2$ .

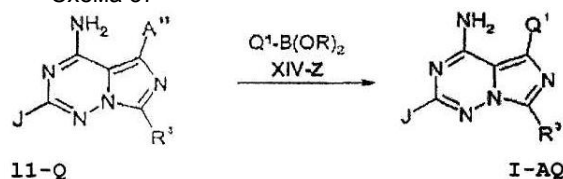


I-AQ

[176] Спосіб AQ застосовувався для одержання сполуки за формулою I-AQ, як це показано нижче на схемі послідовності операцій 37:

Метод AQ:

Схема 37

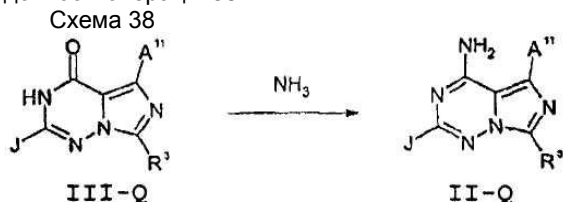


де  $Q^1$  та  $R^3$  визначені раніше для сполуки за формулою I,  $A^{11}$ =галоген, як, наприклад, Cl, Br або I,  $B(OR)_2$ =придатна боронова кислота/ефір і  $J=H$  або  $NH_2$ .

[177] При типовому одержанні сполуки за формулою I-AQ, сполука за формулою II-Q реагувала з придатною бороновою кислотою/ефіром ( $Q^1$ - $B(OR)_2$ ) у придатному розчиннику за допомогою типових зв'язуючих процедур Сузукі. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але ними не обмежується, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксиетан та подібні до них; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил ( $CH_3CN$ ); спирти, такі, як метанол, етанол, ізопропанол, трифтористий етанол та подібні до них; і хлоровані розчинники, такі як, наприклад, метиленхлорид ( $CH_2Cl_2$ ) або хлороформ ( $CHCl_3$ ). Якщо це було потрібним, використовувалися суміші цих розчинників, однак, кращим розчинником був диметоксиетан/вода. Вищезгаданий процес був здійснений в діапазоні температур від близько  $-78^\circ C$  до приблизно  $120^\circ C$ . Бажано, щоб реакція була виконана в діапазоні температур приблизно від  $80^\circ C$  до  $100^\circ C$ . Щоб отримати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес було бажано виконати при приблизно атмосферному тиску, хоча використовувалися і значення тиску вищі або нижчі, якщо це було необхідно. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші або менші кількості.

[178] Фахівець у даній галузі техніки оцінить, що альтернативні методи можуть бути застосовані для одержання сполук за формулою I-AQ із сполук за формулою II-Q. Наприклад, сполука за формулою II-Q може вступити в реакцію з придатним оловоорганічним реактивом  $Q^1-SnBu_3$  або подібним до нього в придатному розчиннику за допомогою типових процедур зв'язування Stille.

[179] Сполуки за формулою II-Q зі Схеми 37 були отримані, як показано нижче на схемі послідовності операцій 38.



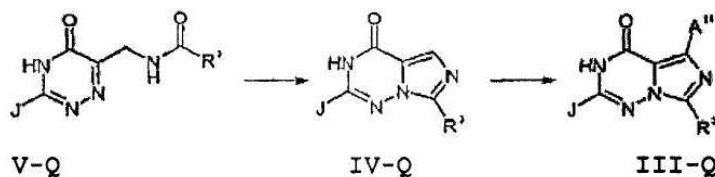
де  $R^3$  визначено раніше для сполуки за формулою I і  $A^{11}$  = галоген, як, наприклад, Cl, Br або I, і J = H або  $NH_2$ .

[180] При типовому одержанні сполуки за формулою II-Q, сполука за формулою III-Q реагувала з оксихлоридом фосфору ( $POCl_3$ ), триазолом та піридином, з наступною обробкою аміаком ( $NH_3$ ) у придатному розчиннику. Перелік придатних роз-

чинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується перерахованими, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксигетан та подібні до них; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; спирти, такі, як метанол, етанол, ізопропанол, трифтористий етанол та подібні до них; і хлоровані розчинники, такі як, наприклад, метиленхлорид ( $CH_2Cl_2$ ) або хлороформ ( $CHCl_3$ ). Якщо це було потрібним, використовувалися суміші цих розчинників, однак, кращим розчинником був ізопропанол. Вищезгаданий процес був здійснений за температур від приблизно  $-20^\circ C$  до приблизно  $50^\circ C$ . Бажано, щоб реакція була виконана в діапазоні температур від близько  $0^\circ C$  до  $25^\circ C$ . Щоб отримати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес було бажано виконати при приблизно атмосферному тиску, хоча використовувалися і значення тиску вищі або нижчі, якщо це було необхідно. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші або менші кількості.

[181] Сполуки за формулою III-Q зі Схеми 38 були отримані, як показано нижче на схемі послідовності операцій 39.

Схема 39



де  $R^3$  визначений раніше для сполуки за формулою I;  $A^{11}$  = галоген, як, наприклад, Cl, Br або I, і J = H або  $NH_2$ .

[182] При типовому одержанні сполуки за формулою III-Q, проміжна сполука за формулою V-Q була перетворена на сполуку за формулою IV-Q. Проміжна сполука за формулою V-Q була оброблена оксихлоридом фосфору ( $POCl_3$ ) у придатному розчиннику за придатної температури реакції. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується перерахованими, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксигетан та подібні до них, хлоровані розчинники, такі як, наприклад, метиленхлорид ( $CH_2Cl_2$ ) або хлороформ ( $CHCl_3$ ), і ацетонітрил. Якщо це було потрібно, використовувалися суміші цих розчинників. Кращим розчинником був ацетонітрил. Вищезгаданий процес був здійснений за температур від приблизно  $-78^\circ C$  до приблизно  $120^\circ C$ . Бажано, щоб реакція була виконана в діапазоні температур від близько  $40^\circ C$  до близько  $95^\circ C$ . Щоб отримати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес було бажано виконати при приблизно атмосферному тиску, хоча використовувалися і значення тиску вищі або нижчі, якщо це було необхідно. Проміжна сполука за формулою III-Q була отримана в результаті реакції проміжної сполуки за формулою IV-Q з відповідним галогенуючим реагентом. Перелік придатних галогеную-

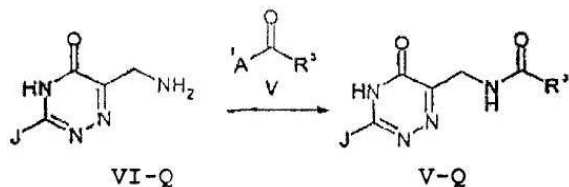
чих реагентів включає, але ними не обмежується,  $Br_2$ ,  $I_2$ ,  $Cl_2$ , N-хлоросукцинимід, N-бромсукцинимід або N-йодсукцинимід. Кращим галогенуючим агентом був N-йодсукцинимід. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується перерахованими, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксигетан та подібні до них; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; спирти, такі, як метанол, етанол, ізопропанол, трифтористий етанол та подібні до них; і хлоровані розчинники, такі як, наприклад, метиленхлорид ( $CH_2Cl_2$ ) або хлороформ ( $CHCl_3$ ). Якщо це було потрібним, використовувалися суміші цих розчинників, однак, кращим розчинником був DMF. Вищезгаданий процес був здійснений за температур від приблизно  $-78^\circ C$  до приблизно  $120^\circ C$ . Бажано, реакція була виконана в діапазоні температур між близько  $40^\circ C$  і  $75^\circ C$ . Щоб отримати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес було бажано виконати при приблизно атмосферному тиску, хоча використовувалися і значення тиску вищі або нижчі, якщо це було необхідно. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші або менші кількості.

[183] Сполуки за формулами IV-Q та III-Q, де J =  $NH_2$ , можуть бути відповідно перетворені на сполуки за формулами IV-Q та III-Q, де J = H про-

цедурами діазотації, відомими фахівцями в даній галузі техніки. Типова процедура включає обробку сполуки за формулою IV-Q або III-Q, де  $J=NH_2$  із трет-бутилнітрилом у придатному розчиннику, такому як THF або DMF.

[184] Сполуки за формулою V-Q Схеми 39 були отримані, як це показано нижче на схемі послідовності операцій 40:

Схема 40



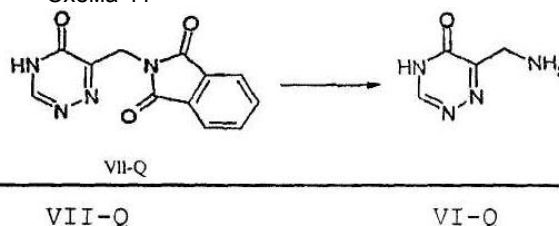
де  $R^1$  визначений раніше для сполуки за формулою I;  $A^1=OH$ , алкокси або група, яка може видалятися, така, як хлор або імідазол; і  $J=H$  або  $NH_2$ .

[185] При типовому одержанні сполуки за формулою V-Q, сполука за формулою VI-Q і сполука за формулою V вступали в реакцію за придатних умов для конденсації амідів. Перелік придатних умов включає, але ними не обмежується, обробку сполуки за формулою VI-Q та V (де  $A^1=OH$ ) з конденсуючими реагентами, такими, як DCC або EDC у сукупності з DMAP, HOBT, HOAt та подібними до них, або такими реагентами, як EEDQ. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується, перерахованими, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксиетан та подібні до них, диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; галогеновані розчинники, такі, як хлороформ або метиленхлорид. Якщо це було потрібно, використовувалися суміші цих розчинників, однак кращим розчинником був метиленхлорид. Вищезгаданий процес був здійснений за температур від близько  $0^\circ C$  до приблизно  $80^\circ C$ . Бажано, реакція була виконана за температури  $22^\circ C$ . Щоб отримати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес було бажано виконати при приблизно атмосферному тиску, хоча використовувалися і значення тиску вищі або нижчі, якщо це було необхідно. Як альтернатива сполуки за формулою VI-Q та V (де  $A^1=F, Cl, Br, I$ ) вступали в реакцію з основами, такими як триетиламін або етилдіізопропіламін та подібні до них у поєднанні з DMAP та подібними до нього. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується, перерахованими, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксиетан та подібні до них; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; піридин; галогеномісні розчинники, такі, як хлороформ або метиленхлорид. Якщо це було потрібно, використовувалися суміші цих розчинників, однак кращим розчинником був DMF. Вищезгаданий процес був здійснений за температур від близько  $-20^\circ C$  до приблизно  $40^\circ C$ . Бажано, щоб реакція була виконана в діапазоні температур від близько  $0^\circ C$  до  $25^\circ C$ . Щоб отримати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес було бажано виконати при приблизно атмосферному тиску, хоча кори-

стовувалися і значення тиску вищі або нижчі, якщо це було необхідно. Бажаним було використання власне еквімолярних кількостей реагентів сполук за формулою VI-Q та V (де  $A^1=F, Cl, Br, I$ ) та основ й субстехіометричних кількостей DMAP, хоча використовувалися і кількості вищі або нижчі, якщо це було необхідно. Крім того, інші придатні умови реакції для перетворення аміну (сполуки за формулою VI-Q) на амід (сполуки за формулою V-Q) можуть бути знайдені в Larock, R, C, Comprehensive Organic Transformations, 2<sup>nd</sup> ed.; Wiley and Sons: New York, 1999, pp 1941-1949.

[186] Сполуки за формулою VI-Q Схеми 40, де  $J=H$ , були отримані, як показано нижче на схемі послідовності операцій 41:

Схема 41

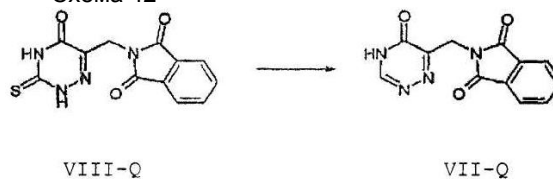


[187] При типовому одержанні сполуки за формулою VI-Q, сполука за формулою VII-Q реагувала за придатних умов у придатному розчиннику. Придатні умови включають обробку сполуки за формулою VII-Q гідрaziном або метилгідрaziном у придатному розчиннику. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується, перерахованими, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксиетан та подібні до них, диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; галогеновані розчинники, такі, як хлороформ або метиленхлорид; спиртові розчинники, такі, як метанол і етанол. Якщо це було потрібним, використовувалися суміші цих розчинників, однак кращими розчинниками були етанол і метиленхлорид. Вищезгаданий процес був здійснений за температур від близько  $0^\circ C$  до приблизно  $80^\circ C$ . Бажано, реакція була проведена за температури близько  $22^\circ C$ . Щоб отримати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес було бажано виконати при приблизно атмосферному тиску, хоча використовувалися і значення тиску вищі або нижчі, якщо це було необхідно. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші або менші кількості.

[188] Сполуки за формулою VI-Q, де  $J=NH_2$  можуть бути отримані відповідно до процедур, описаних в J.Het. Chem., (1984), 21, 697.

[189] Сполуки за формулою VII-Q Схеми 41 були отримані, як показано нижче на схемі послідовності операцій 42:

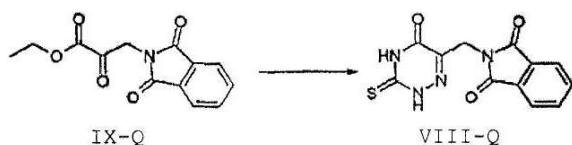
Схема 42



[190] При типовому одержанні сполуки за формулою VII-Q, сполука за формулою VIII-Q реагувала з нікелем Рейні в придатному розчиннику. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується перерахованими, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксигетан та подібні до них, диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; спирти, такі як, наприклад, метанол, етанол, ізопропанол, трифтористий етанол та ін.; хлоровані розчинники, такі, як метиленхлорид ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) або хлороформ ( $\text{CHCl}_3$ ). Якщо це було потрібним, використовувалися суміші цих розчинників, однак кращим розчинником був етанол. Вищезгаданий процес може бути здійснений в діапазоні температур від між приблизно кімнатною температурою та приблизно  $100^\circ\text{C}$ . Бажано, реакція була виконана за температури близько  $80^\circ\text{C}$ . Щоб отримати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес було бажано виконати при приблизно атмосферному тиску, хоча використовувалися і значення тиску вищі або нижчі, якщо це було необхідно. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші або менші кількості. Додатково сполука за формулою VII-Q може бути отримана реакцією сполуки за формулою VIII-Q з придатним окислюючим реагентом, у придатному розчиннику. Перелік придатних окислюючих реагентів включає, але не обмежується названими, перекис водню ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), 3-хлорпероксибензойну кислоту (mCPBA) та ін. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується названими, ефіри, типу THF, диметоксигетан, та ін.; DMF; DMSO;  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; та диметилацетамід (DMA); хлоровані розчинники, типу  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  або  $\text{CHCl}_3$ . Якщо це було потрібно, використовувалися суміші цих розчинників, однак кращим розчинником був DMA. Вищезгаданий процес може бути здійснений в інтервалі температур від  $0^\circ\text{C}$  до приблизно  $100^\circ\text{C}$ . Бажано, щоб реакція була виконана за температури близько  $70^\circ\text{C}$ . Щоб одержати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес бажано було проводити при приблизно атмосферному тиску, хоча тиски вищі або нижчі використовувалися, якщо це було необхідно. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші або менші кількості.

[191] Сполуки за формулою VDI-Q Схеми 42 були отримані, як показано нижче на схемі послідовності операцій 43:

Схема 43



[192] При типовому одержанні сполуки за формулою VIII-Q, сполука за формулою IX-Q реагувала з тіосемікарбазидом у придатною основою в придатному розчиннику. Перелік придатних основ включає, але не обмежується названими, триетиламін, етилдіізопропіламін та ін. Перелік придат-

них розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але не обмежується названими, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксигетан та ін., диметилформамід (DMF); диметилацетамід (DMA), диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ); спирти, як, наприклад, метанол, етанол, ізопропанол, трифтористий етанол та ін.; хлоровані розчинники, такі, як метиленхлорид ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) або хлороформ ( $\text{CHCl}_3$ ). Якщо це було потрібно, використовувалися суміші цих розчинників, однак кращим розчинником був етанол. Вищезгаданий процес може бути здійснений в інтервалі температур між приблизно кімнатною температурою та приблизно  $100^\circ\text{C}$ . Бажано, щоб реакція була виконана за температури від близько  $40^\circ\text{C}$  до  $80^\circ\text{C}$ . Щоб одержати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес бажано було проводити при приблизно атмосферному тиску, хоча тиски вищі або нижчі використовувалися, якщо це було необхідно. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча, як варіант, припустимі більші або менші кількості. Сполука за формулою IX-Q може бути отримана відповідно до процедури, описаної Knutsen, Lars J. S. et. al., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), 1984, 229-238.

[193] Фахівець у даній галузі техніки оцінив би, що в деяких ситуаціях замісник, який є ідентичним або має ту ж саму реактивність у порівнянні з функціональною групою, яка була змінена в одному з вищезгаданих процесів, повинен буде піддатися захисту, який супроводжується зняттям цього захисту, щоб отримати бажаний продукт і уникнути небажаних побічних реакцій. Як альтернатива, інший із процесів, описаних у рамках даного винаходу, може використовуватися з метою уникнення конкуруючих функціональних груп. Приклади придатних захисних груп і методів для їхнього введення та видалення можуть бути знайдені в наступному посиланні: "Protective Groups in Organic Syntheses", T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1989.

[194] Спосіб AW також застосовувався для одержання сполук за формулою II-Q, як це показано нижче на схемі послідовності операцій 44:

Спосіб AW:

Схема 44



де  $\text{Q}^1$  та  $\text{R}^3$  визначені раніше для сполуки за формулою I;  $\text{A}^{11}$  = галоген, як, наприклад, Cl, Br або I.

[195] При типовому одержанні сполук за формулою II-Q, сполука за формулою III-W реагувала з аміаком у придатному розчиннику. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але названими не обмежується, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксигетан та ін.; спирти, такі, як метанол, етанол, ізопропанол, трифтористий етанол та ін.; і

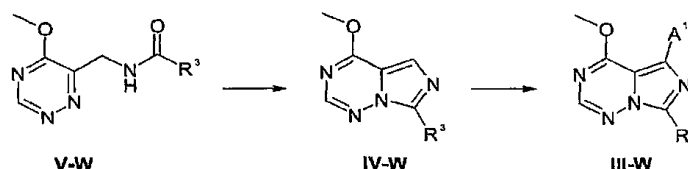


хлоровані розчинники, як, наприклад, метиленхлорид ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) або хлороформ ( $\text{CHCl}_3$ ). Якщо це було потрібним, використовувалися суміші цих розчинників, однак, кращим розчинником був ізопропанол. Вищезгаданий процес був здійснений в інтервалі температур від близько  $0^\circ\text{C}$  до приблизно  $50^\circ\text{C}$ . Бажано, реакція була виконана за температур від близько  $0^\circ\text{C}$  до  $22^\circ\text{C}$ . Щоб одержати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес

бажано було проводити при приблизно атмосферному тиску, хоча тиски вищі або нижчі використовувалися, якщо це було необхідно. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча кількості більші або менші використовувались якщо це було необхідним.

[196] Сполуки за формулою III-W Схеми 44 були отримані, як показано нижче на схемі послідовності операцій 45.

Схема 45



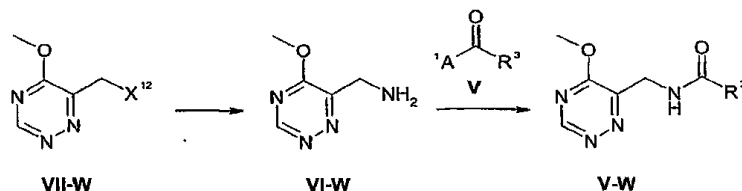
де  $\text{R}^3$  визначений раніше для сполуки за формулою I;  $\text{A}^{11}$  = галоген, як, наприклад, Cl, Br або I.

[197] При типовому одержанні сполуки за формулою III-W, сполука V-W була перетворена на сполуку за формулою IV-W. Сполуку за формулою V-W було оброблено оксихлоридом фосфору ( $\text{POCl}_3$ ) або ізольованою «сіллю Вільсмейра» [CAS#33842-02-3] у придатному розчиннику за придатної температури реакції. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але названими не обмежується, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксигетан та ін.; хлоровані розчинники, як метиленхлорид ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) або хлороформ ( $\text{CHCl}_3$ ), і ацетонітрил ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ). Якщо це було потрібним, використовувалися суміші цих розчинників. Кращим розчинником був ацетонітрил. Вищезгаданий процес був здійснений в інтервалі температур від біля  $-78^\circ\text{C}$  до приблизно  $120^\circ\text{C}$ . Бажано, реакція була здійснена за температур від близько  $40^\circ\text{C}$  до близько  $95^\circ\text{C}$ . Щоб одержати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес бажано було проводити при приблизно атмосферному тиску, хоча тиски вищі або нижчі використовувалися, якщо це було необхідно. Сполуки за формулою III-W були отримані в результаті реакції сполуки за формулою IV-W з відповідним галогенуючим реагентом. Перелік придатних галогенуючих реагентів включає, але

названими не обмежується,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{I}_2$ ,  $\text{Cl}_2$ , N-хлоросукцинімід, N-бромсукцинімід або N-йодсукцинімід. Кращим галогенуючим реагентом був N-йодсукцинімід. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але названими не обмежується, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксигетан та ін.; диметилформамід (DMF); диметилсульфоксид (DMSO); ацетонітрил; спирти, такі, як метанол, етанол, ізопропанол, трифтористий етанол та ін.; і хлоровані розчинники, як, наприклад, метиленхлорид ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) або хлороформ ( $\text{CHCl}_3$ ). Якщо це було потрібним, використовувалися суміші цих розчинників, однак, кращим розчинником був DMF. Вищезгаданий процес був здійснений в інтервалі температур від біля  $-78^\circ\text{C}$  до приблизно  $120^\circ\text{C}$ . Бажано, щоб реакція була виконана за температур від близько  $40^\circ\text{C}$  до близько  $75^\circ\text{C}$ . Щоб одержати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес бажано було проводити при приблизно атмосферному тиску, хоча тиски вищі або нижчі використовувалися, якщо це було необхідно. Бажаним є використання власне еквімолярної кількості реагентів, хоча кількості більші або менші використовувались якщо це було необхідним.

[198] Сполуки за формулою V-W Схеми 45 були отримані, як показано нижче на схемі послідовності операцій 46.

Схема 46



де  $\text{R}^3$  визначений раніше для сполуки за формулою I,  $\text{X}^{12}$  = ази́до або моно- або ди-захищений амін і  $\text{A}^1 = \text{OH}$ , алкокси або група, яка може видалятися, як, наприклад, хлоро або імідазол.

[199] При типовому одержанні сполуки за формулою V-W, сполука за формулою VI-W реагувала із сполукою за формулою V за умов придатних для конденсації амідів. Перелік придатних умов включає, але названими не обмежується, ті, які

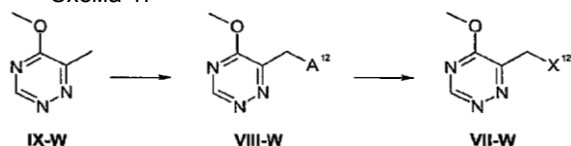
описані для перетворення сполуки XIII у сполуку XII, як показано на Схемі 10. Сполуки за формулою VI-W були отримані із сполук за формулою VII-W. Типова процедура для перетворення сполук за формулою VII-W на сполуки за формулою VI-W включає обробку сполуки за формулою VII-W, де  $\text{X}^{12}$  = ази́до, в умовах відновлення, але не обмежується каталітичною гідрогенізацією в придатному розчиннику за придатної температури реакції. Перелік придатних розчинників для використання у

вищезгаданому процесі включає, але названими не обмежується, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксиетан та ін., спиртові розчинники, як, наприклад, метанол, етанол та ін., ефіри, як, наприклад, етилацетат, метилацетат та ін. Якщо це було потрібно, використовувалися суміші цих розчинників. Кращими розчинниками були ацетат та метанол. Вищезгаданий процес був здійснений в інтервалі температур від  $-78^{\circ}\text{C}$  до приблизно  $120^{\circ}\text{C}$ . Бажано, щоб реакція була здійснена за температури від  $40^{\circ}\text{C}$  до близько  $95^{\circ}\text{C}$ . Щоб одержати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес бажано було проводити при приблизно атмосферному тиску, хоча тиски вищі або нижчі використовувалися, якщо це було необхідно. Як альтернатива, де  $X^{12}$ =азидо, відновлення сполук за формулою VI-W може бути досягнуто обробкою сполуки за формулою VII-W із триарил- або триалкілфосфінами в присутності води в придатному розчиннику за придатної температури реакції. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але названими не обмежується, ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), діоксан та ін., спиртові розчинники, як, наприклад, метанол, етанол та ін., ефіри, такі, як етилацетат, метилацетат та ін., DMF, ацетонітрил і піридин. Якщо це було потрібним, використовувалися суміші цих розчинників. Кращими розчинниками були THF і ацетонітрил. Вищезгаданий процес був здійснений за температур між  $-78^{\circ}\text{C}$  та приблизно  $120^{\circ}\text{C}$ . Бажано, реакція була здійснена за температури між  $40^{\circ}\text{C}$  та близько  $95^{\circ}\text{C}$ . Щоб одержати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес бажано було проводити при приблизно атмосферному тиску, хоча тиски вищі або нижчі використовувалися, якщо це було необхідно.

[200] Коли  $X^{12}$ =моно- або ди-захищений амін, зняття захисту може бути зпроведене відповідно до процедур, відомих фахівцям в даній галузі техніки, і розкритих в "Protective Groups in Organic Syntheses", T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1989.

[201] Сполуки за формулою VII-W Схеми 46 були отримані, як показано нижче на схемі послідовності операцій 47:

Схема 47



де  $R_3$  визначений раніше для сполуки за формулою I,  $X^{12}$  визначений для сполуки за формулою VII-W і  $A^{12}$ =йод, бром, хлор, тозилат, мезилат або інша група, яка може видалятися.

[202] При типовому одержанні сполуки за формулою VII-W, де  $X^{12}$ =азид, сполука за формулою VIII-W реагувала з азидом солі, такої як азид літію або натрію в придатному розчиннику за придатної температури реакції. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але названими не обмежується, спиртові розчинники, як етанол, бутанол та ін., ефіри, такі, як етилацетат, метилацетат та ін., DMF, ацетонітрил, ацетон, DMSO. Якщо це було потрібним, ви-

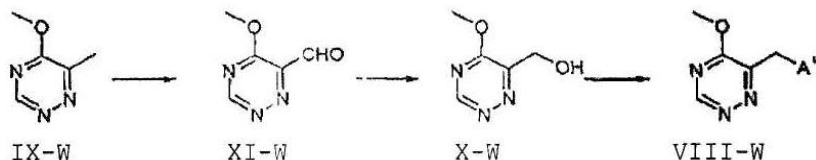
користовувалися суміші цих розчинників. Кращими розчинниками були ацетон та DMF. Вищезгаданий процес був здійснений в інтервалі температур від  $-78^{\circ}\text{C}$  до приблизно  $120^{\circ}\text{C}$ . Бажано, реакція була здійснена за температури від  $40^{\circ}\text{C}$  до близько  $95^{\circ}\text{C}$ . Щоб одержати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес бажано було проводити при приблизно атмосферному тиску, хоча тиски вищі або нижчі використовувалися, якщо це було необхідно. Як альтернатива, де  $X^{12}$ =моно- або ди-захищений амін, сполуки за формулою VIII-W вступили в реакцію з придатними захищеними амінами, де група, яка може видалятися, обиралась таким чином, щоб нуклеофільна природа азоту або зберігалася, або коли вона могла бути посилена дією реактиву типу основи. Фахівцям в даній галузі техніки зрозуміло, що такі захисні групи включають, але їх перелік не обмежується названими, похідні бензилу, тритилу, алілу та алкіл-оксикарбонілу, як BOC, CBZ та Fmoc.

[203] Сполуки за формулою VIII-W, де  $A^{12}$ =галоген, одержані із сполук за формулою XI-W. У типовій процедурі сполуки за формулою XI-W обробляються з галогенуючими реактивами, такими, як N-йодсукцинімід, N-бромсукцинімід, N-хлоросукцинімід, трихлориста ізоціанурова кислота, N,N'-1,3-дібром-5,5-диметилгідантоїн, бром та йод, бажано в присутності одного або більше радикальних джерел, типу перекису дибензоїлу, азобісізобутиронітрилу або світла в придатному розчиннику за придатної температури реакції. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але названими не обмежується, хлоровані розчинники, такі, як чотирихлористий вуглець, метилендихлорид,  $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтористий толуол та ін., ефіри, такі, як метилформіат, метилацетат та ін., DMF, ацетонітрил. Якщо це було потрібним, використовувалися суміші цих розчинників. Кращими розчинниками були чотирихлористий вуглець та  $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтористий толуол. Вищезгаданий процес був здійснений в інтервалі температур від  $-78^{\circ}\text{C}$  до приблизно  $120^{\circ}\text{C}$ . Бажано, щоб реакція була здійснена за температур від  $40^{\circ}\text{C}$  до близько  $95^{\circ}\text{C}$ . Щоб одержати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес бажано було проводити при приблизно атмосферному тиску, хоча тиски вищі або нижчі використовувалися, якщо це було необхідно.

[204] Як альтернатива, сполуки за формулою VIII-W, де  $A^{12}$ =тозилат або мезилат, були отримані із сполук за формулою X-W, як показано на Схемі 48. При типовому одержанні сполуки за формулою VIII-W, сполука за формулою X-W реагувала із сульфонілюючим реактивом, таким, як метансульфохлорид або p-толуолсульфонілхлорид у присутності основи, включаючи без обмеження DIPEA або триетиламін у придатному розчиннику за придатної температури реакції. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але названими не обмежується, хлоровані розчинники, такі як дихлорметан, 1,2-дихлоретан та ін., ефіри, такі, як THF, діетиловий ефір та ін., DMF та ацетонітрил. Якщо це було потрібним, використовувалися суміші цих розчинників. Кращими розчинниками були THF та діхло-

метан. Вищезгаданий процес був здійснений в інтервалі температур від  $-78^{\circ}\text{C}$  до приблизно  $120^{\circ}\text{C}$ . Бажано, реакція була здійснена за температури від  $40^{\circ}\text{C}$  до близько  $95^{\circ}\text{C}$ . Щоб одержати

Схема 48



[205] Сполуки за формулою X-W були отримані із сполук за формулою XI-W. При типовому одержанні сполуки за формулою X-W, сполука за формулою XI-W реагувала з відновлюючим реагентом, включаючи без обмеження боргидрид натрію, літійборгидрид або літійалюмінійгидрид у придатному розчиннику за придатної температури реакції. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але названими не обмежується, ефіри, такі, як THF, диетильовий ефір та ін., і спирти, такі, як етанол, метанол, ізопропанол та ін. Якщо це було потрібним, використовувалися суміші цих розчинників. Кращими розчинниками були THF та метанол. Вищезгаданий процес був здійснений в інтервалі температур від  $-78^{\circ}\text{C}$  до приблизно  $120^{\circ}\text{C}$ . Бажано, реакція була здійснена за температури від  $40^{\circ}\text{C}$  до близько  $95^{\circ}\text{C}$ . Щоб одержати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес бажано було проводити при приблизно атмосферному тиску, хоча тиски вищі або нижчі використовувалися, якщо це було необхідно.

[206] Сполуки за формулою XI-W були отримані із сполук за формулою IX-W. При типовому одержанні сполуки за формулою XI-W, сполука за формулою IX-W реагувала з одним із окислюючих реагентів, перелік яких включав, але не обмежувався названими, таким як діоксид селену, діоксид марганцю, перманганат калію та ін. у придатному розчиннику за придатної температури реакції. Перелік придатних розчинників для використання у вищезгаданому процесі включає, але названими не обмежується, хлоровані розчинники, такі, як дихлорметан, 1,2-дихлоретан та ін., воду, оцтову кислоту та сульфолан. Якщо це було потрібним, використовувалися суміші цих розчинників. Вищезгаданий процес був здійснений за температур між  $-78^{\circ}\text{C}$  та приблизно  $120^{\circ}\text{C}$ . Бажано, реакція була здійснена за температури між  $40^{\circ}\text{C}$  та близько  $95^{\circ}\text{C}$ . Щоб одержати сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес бажано було проводити при приблизно атмосферному тиску, хоча тиски вищі або нижчі використовувалися, якщо це було необхідно.

[207] Фахівець у даній галузі техніки оцінить, що сполуки за формулою IX-W можуть бути отримані шляхами, викладеними в літературі, наприклад, в Bulletin de la Societe Chimique de France, (1973), (6) (Pt. 2), 2126.

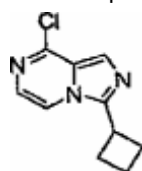
[208] Сполуки за формулою I-AQ та/або їхні попередники можуть бути піддані різним взаємоперетворенням функціональних груп як засіб для

сполуки даного винаходу, вищезгаданий процес бажано було проводити при приблизно атмосферному тиску, хоча тиски вищі або нижчі використовувалися, якщо це було необхідно.

того, щоб одержати доступ до невеликої кількості функціональних можливостей, які не можуть бути введені безпосередньо в результаті несумісної хімії. Приклади таких маніпуляцій функціональних груп, застосованих до сполук за формулою I-AQ, та їхніх попередників є подібними, але не обмежуються описаними в схемах послідовності операцій 16-27, 34 та 35, які стосуються сполук із формулами I-AA, I-P, I-P', I-Q, I-R, I-AB та I-AC.

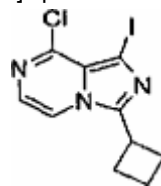
Експериментальні процедури

8-хлор-3-циклобутил-імідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин



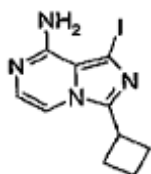
[209] Ця сполука була отримана, з використанням процедури, аналогічної описаній для транс-метил-4-(8-хлор-імідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)циклогексанкарбоксилату та його попередника транс-метил-4-({(3-хлорпіразин-3-іл)метил}амін)карбоніл)циклогексанкарбоксилату, з використанням циклобутанкарбонової кислоти замість 4-(карбометоксил) циклобутанкарбонової кислоти.

8-хлор-3-циклобутил-1-йодімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин



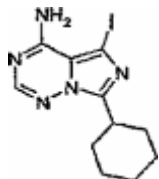
[210] 8-хлор-3-циклобутил-1-йодімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин (1058мг, 5,1ммоль) та NIS (1146мг, 5,1ммоль) у безводному DMF (10мл) перемішувалися при  $60^{\circ}\text{C}$  під аргонем протягом 6год. Реакційна суміш була розведена DCM (~400мл), промита ( $\text{H}_2\text{O}$ , сольовий розчин), висушена ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і сконцентрована під зниженим тиском. Очищення сирового матеріалу флеш-хроматографією на силікагелі (50г касета, 10:1-8:1-7:1-6:1 гексан: EtOAc) давала титульну сполуку у вигляді білої жовтої твердої речовини;  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (d,  $J=4,8\text{Гц}$ , 1H), 7,26 (d,  $J=4,8\text{Гц}$ , 1H), 3,75 (квінтет d,  $J=1,2\text{Гц}$ , 8,4Гц, 1H), 2,62-2,42 (m, 4H), 2,32-1,98 (m, 2H); MS (ES+):  $m/z$  334,0 (100) [ $\text{MH}^+$ ]; HPLC:  $t_R=3,38\text{хв}$ . (OpenLynx, polar\_5 хв.).

3-циклобутил-1-йодімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-8-амін



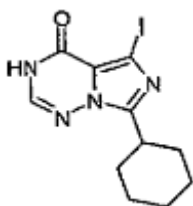
[211] Апарат Парра, який містить 8-хлор-3-циклобутил-1-йодімідазо[1,5-α]піразин (759мг, 2,3ммоль) в IPA (100мл), був насичений  $\text{NH}_3$  (газоподібний) протягом 5хв. при  $0^\circ\text{C}$ , потім запечатаний і нагрітий при  $115^\circ\text{C}$  протягом 38год. Реакційна суміш була далі сконцентрована під зниженим тиском, розділена між DCM (200мл) та  $\text{H}_2\text{O}$  (50мл) і витягнута з DCM (50мл). Об'єднані органічні фракції були промиті сольовим розчином, висушені ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та сконцентровані під зниженим тиском, щоб одержати титульну сполуку у вигляді білої твердої речовини;  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,13 (d,  $J=4,8\text{Гц}$ , 1H), 7,01 (d,  $J=4,8\text{Гц}$ , 1H), 5,63 (латунь, 2H), 3,73 (квінтет d,  $J=0,8\text{Гц}$ , 8,4Гц, 1H), 2,60-2,38 (m, 4H), 2,20-1,90 (m, 2H); MS (ES+):  $m/z$  315,9 (100)  $[\text{MH}^+]$ ; HPLC:  $t_R=1,75\text{хв.}$  (OpenLynx, polar\_5хв.).

7-циклогексил-5-йодімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін



До суспензії 1H-1,2,4-триазолу (1г, 0,02моль) в ацетонітрилі (23мл) були додані по краплях фосфорилхлорид (0,6мл, 0,007моль) та триетиламін (3мл, 0,02моль) при  $0^\circ\text{C}$ . До цієї суміші був доданий 7-циклогексил-5-йодімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (77мг, 0,224ммоль), і суміш, що вийшла, нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження реакція була зупинена надлишком  $\text{NH}_3$  в  $^1\text{PrOH}$  (pH 8), перемішана за кімнатної температури протягом 30хв., потім відфільтрована, і виділена тверда речовина промита DCM. Фільтрат був сконцентрований у вакуумі та очищений хроматографією на силікагелі з елюцією 2% MeOH в DCM, щоб одержати 7-циклогексил-5-йодімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін.  $^1\text{H}$  NMR (400 МГц -  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,14-1,91 (m, 10H), 3,11-3,18 (m, 1H), 6,75 (br.s, 1H), 7,84 (c, 1H), 8,42 (bs, 1H); MS (ES+):  $m/z$  344,01 (100)  $[\text{MH}^+]$ ; HPLC:  $t_R=3,10\text{хв.}$  (OpenLynx, polar\_5хв.).

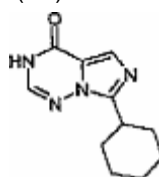
7-циклогексил-5-йодімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он



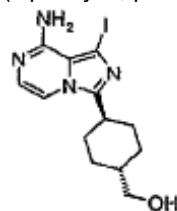
[212] До розчину 7-циклогексилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (130мг, 0,6ммоль) в DMF (0,6мл) був доданий N-йодсукцинімід (700мг,

0,003моль), і реакційна суміш перемішувалася при  $55^\circ\text{C}$  протягом 20год. Після цього суміш була розведена водою (50мл) і екстрагована EtOAc (4×40мл). Органічні екстракти були промиті водою (4×40мл), оброблені тиосульфатом натрію та сольовим розчином, висушені на  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і сконцентровані у вакуумі, щоб отримати 7-циклогексил-5-йодімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он.  $^1\text{H}$  NMR (400 МГц -  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,34-1,37 (m, 3H), 1,52-1,56 (m, 2H), 1,76-1,88 (m, 5H), 3,06-3,08 (m, 1H), 7,87 (c, 1H), 11,78 (c, 1H); MS (ES+):  $m/z$  344,95 (100)  $[\text{MH}^+]$ . HPLC:  $t_R=2,95\text{хв.}$  (OpenLynx, polar\_5хв.).

7-циклогексилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он



До суспензії 6-амінометил-4H-1,2,4-триазин-5-ону (250мг, 1,98ммоль) в DMF (7,5мл) були додані 2-(1H бензо-триазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронітетрафторборат (760мг, 2,38ммоль), циклогексанкарбонова кислота (305мг, 2,38ммоль) та N,N-диізопропіленетиламін (1,5мл, 8,6ммоль). Через 1год. ацетонітрил (40мл) додавали до суміші разом з додаванням по краплях фосфорилхлориду (0,28мл, 3,0ммоль), і реакційна суміш перемішувалася при  $55^\circ\text{C}$  протягом 1год. Далі суміш була сконцентрована у вакуумі, хроматографована на силікагелі з елюцією 3% MeOH в DCM, щоб отримати 7-циклогексилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он.  $^1\text{H}$  NMR (400 МГц -  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,24-1,91 (m, 10H), 3,08-3,16 (m, 1H), 7,68 (c, 1H), 7,88 (c, 1H); MS (ES+):  $m/z$  219,24 (100)  $[\text{MH}^+]$ . HPLC:  $t_R=2,44\text{хв.}$  (OpenLynx, polar\_5хв.).

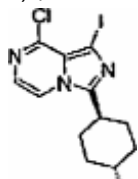


транс-[4-(8-аміно-1-йодімідазо[1,5-α]піразин-3-іл)циклогексил]метанол

[213] Транс-[4-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5-α]піразин-3-іл)циклогексил]метанол (26,50г, 67,66ммоль) був поміщений в 400мл сталевий апарат і був розчинений в 2M  $\text{NH}_3$  в ізопропанолі (300мл) і безводному THF (10мл). Реакційна суміш була охолоджена до  $-78^\circ\text{C}$ . Газоподібний аміак енергійно пропускався через розчин протягом 8хв.; потім апарат був щільно запечатаний і нагрітий до  $120^\circ\text{C}$  протягом 20год. Сира реакційна суміш була сконцентрована у вакуумі, далі залишок реакції був витягнутий сумішшю MeOH/ $\text{CHCl}_3$ , нанесеною на силікагель. Суміш була очищена колонковою хроматографією на силікагелі [елююваний 1:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  на 10% ~7 N  $\text{NH}_3$  у MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ], щоб отримати бажаний продукт у вигляді бежевої кремової білої твердої речовини; MS (ES+):  $m/z$  373,01 (100)  $[\text{MH}^+]$ , 373,98 (50)  $[\text{MH}^+2]$ ;  $t_R$ (polar-

5хв./openlynx) 1,57хв.

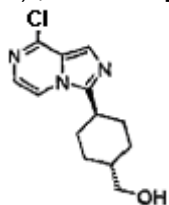
транс-[4-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5-α]піразин-3-іл)циклогексил]метанол



•OH

[214] Транс-[4-(8-хлорімідазо[1,5-α]піразин-3-іл)циклогексил]метанол (18,00г, 67,74ммоль) та N-йодсукцинімід (19,81г, 88,06ммоль) у безводному DMF (360мл) перемішувалися при 60°C під N<sub>2</sub> протягом 6год. Реакційна суміш була розведена DCM (~600мл), промита водою та сольовим розчином, висушена над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і потім сконцентрована у вакуумі. Сирий матеріал був очищений флеш-хроматографією на силікагелі (елююваний 1:2 EtOAc/DCM до 1:1 EtOAc/DCM), щоб одержати бажаний продукт у вигляді блідої жовтої твердої речовини; відповідно до аналізу <sup>1</sup>H NMR продукт був забруднений 0,35екв. NIS-домішки. Продукт був підданий наступній реакції без подальшого очищення; MS (ES +): m/z 391,92 (100) [MH<sup>+</sup>], 393,88 (50) [MH<sup>+</sup>2], 394,89 (10) [MH<sup>+</sup>3]; t<sub>R</sub>(polar-5хв./openlynx) 2,79хв.

транс-[4-(8-хлорімідазо[1,5-α]піразин-3-іл)циклогексил]метанол



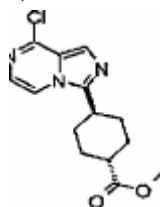
[215] Розчин THF (1,00л) у транс-метил-4-(8-хлорімідазо[1,5-α]піразин-3-іл)циклогексанкарбоксилаті (29,70г, 101,1ммоль) був охолоджений до -78°C і був навантажений ЛАН (1М в THF, 25,3ммоль, 25,3мл) по краплях. Після 30хв. до реакційної суміші була додана додаткова ЛАН (25,3ммоль) при -78°C і потім суміш перемішувалася при -78°C протягом 1,5год. Реакційна суміш повільно нагрівалася до кімнатної температури, перемішувалася ще 30хв. Етилацетат, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O та силікагель були додані до реакційної суміші і суміш була сконцентрована в вакуумі, щоб отримати помаранчеву тверду речовину. Сира суміш була очищена колонковою хроматографією на силікагелі (елююваний 2:3 EtOAc/DCM к 100% EtOAc), щоб одержати титульну сполуку у вигляді білої твердої речовини з блідо-жовтим забарвленням; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ 1,14-1,30 (m, 2H), 1,61-1,75 (m, 1H), 1,84 (ddd, J=13,2, 13,2, 13,2, 3,2Гц, 2H), 1,98-2,13 (m, 4H), 2,19 (c, br, -OH), 2,94 (tt, J=11,6, 3,2Гц, 1H), 3,56 (d, J=6,0Гц, 2H), 7,31 (d, J=5,2Гц, 1H), 7,64 (dd, J=5,2, 1,2Гц, 1H), 7,79 (d, J=0,8Гц, 1H); MS (ES +): m/z 266,21/268,17 (100/89) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub>=2,38хв. (OpenLynx, polar\_5хв.). MS (ES +): m/z 266,21 (100) [MH<sup>+</sup>], 268,17 (80) [MH<sup>+</sup>2], 289,18 (20) [MH<sup>+</sup>3]; t<sub>R</sub>(polar-5хв./openlynx) 2,36хв.

Загальна процедура для гідролізу ефірів кар-

бонових кислот

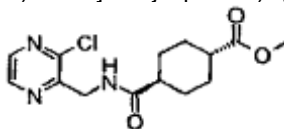
До розчину/суспензії ефіру карбонової кислоти (30,17ммоль) в етанолі (200мл) був доданий 3,0 М гідроксид натрію у воді (15,1мл), і суміш перемішувалася при 40°C протягом 4год. Розчинник був вилучений під зниженим тиском при 40°C, і до залишку була додана вода (10мл) та етанол (10мл), і рідкий розчин був відфільтрований. Осад на фільтрі був промитий етанолом (2×10мл) і висушений під вакуумом, щоб одержати сполуку у вигляді натрієвої солі. Для одержання вільної кислоти, до цієї солі була додана вода, і рідкий розчин був підкислений мурашиною кислотою, перемішувався протягом 10 хвилин за кімнатної температури та відфільтрований. Осад на фільтрі був промитий водою, потім етанолом, щоб привести до карбонової кислоти.

транс-метил 4-(8-хлорімідазо[1,5-α]піразин-3-іл)циклогексанкарбоксилат



[216] Транс-метил-4-(((3-хлорперазин-2-іл)метил)амін)карбоніл)-циклогексанкарбоксилат (29,00г, 93,02ммоль) був розчинений у безводному ацетонітрилі (930мл) і безводному DMF (9мл) та нагрітий при 55°C під азотом протягом 3год. Реакційна суміш була сконцентрована у вакуумі, потім твердий залишок був поміщений в DCM, далі підлужувався до pH 10 2М аміаком в ізопропанолі. Суміш була сконцентрована у вакуумі, повторно розчинена в DCM, і потім нанесена на силікагель, просочений TEA. Сирий продукт був очищений колонковою хроматографією на силікагелі (елююваний з 2:3 EtOAc/DCM), щоб одержати титульну сполуку у вигляді жовтого порошку; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ 1,63 (ddd, J=13,2, 13,2, 13,2, 3,2Гц, 2H), 1,85 (ddd, J=13,2, 13,2, 13,2, 2,8Гц, 2H), 2,10 (dd, J=14,4, 3,2Гц, 2H), 2,19 (dd, J=14,0, 3,2Гц, 2H), 2,46 (tt, J=12,4, 3,6Гц, 1H), 2,96 (tt, J=11,6, 3,2Гц, 1H), 3,70 (c, 3H), 7,33 (dd, J=5,2, 1,2Гц, 1H), 7,61 (d, J=4,8Гц, 1H), 7,79 (c, 1H). MS (ES +): m/z 294,17/296,14 (100/86) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub>=2,85хв. (OpenLynx, polar\_5хв.).

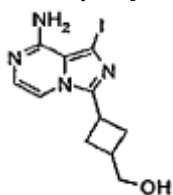
транс-метил-4-(((3-хлорперазин-2-іл)метил)амін)карбоніл)-циклогексанкарбоксилат



[217] Розчин THF (370мл) 4-(метоксикарбоніл)цикло-гексанкарбонова кислота (15,14г, 81,30ммоль) та CDI (13,18г, 81,30ммоль) були поміщені в атмосферу азоту і перемішувалися при 60°C протягом 4год. Реакційна суміш була охолоджена до кімнатної температури, потім були додані (3-хлорперазин-2-іл)метиламін біс-гідрохлорид (16,00г, 73,91ммоль) та DIPEA (31,52г, 244,00ммоль, 42,5мл). Після перемішування при

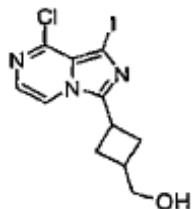
60°C протягом 20 год., реакційна суміш була сконцентрована у вакуумі. Сира реакційна суміш була очищена хроматографією на колонку із силікагелем (елююваний 3:2 DCM/EtOAc), щоб одержати чистий бажаний продукт у вигляді дещо жовтуватого-кремово-білого порошку;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  1,43-1,65 (m, 4H), 2,01-2,14 (m, 4H), 2,25 (tt,  $J=12,0$ , 3,6 Гц, 1H), 2,34 (tt,  $J=11,6$ , 3,2 Гц, 1H), 3,68 (осад, 3H), 4,70 (d,  $J=4,4$  Гц, 2H), 6,81 (s, br.-NH), 8,32-8,36 (m, 1H), 8,46 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H); MS (ES+):  $m/z$  312,17/314,12 (84/32) [ $\text{MH}^+$ ]; HPLC:  $t_R=2,44$  хв. (OpenLynx, polar\_5хв.).

[3-(8-амін-1-йодімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)-циклобутил] метанол



[218] [3-(8-амін-1-йодімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)-циклобутил]метанол (6,9г) в  $i$ -PrOH (200мл) був насичений  $\text{NH}_3$ (г-газоподібний), шляхом пропущення повільного потоку аміаку протягом 10 хв. при -20°C, і потім нагрівався в посудині Парра при 110°C протягом 2 днів. Реакційна суміш була далі охолоджена до кімнатної температури, профільтована крізь скляний фільтр, і твердий залишок та посудина Парра були промиті  $i$ -PrOH кілька разів. Фільтрат був сконцентрований під зниженим тиском, щоб отримати тверду речовину, яка усе ще містить  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Матеріал був поміщений у MeCN (250мл), який нагрівався зі зворотним холодильником, і профільтований гарячим. Операція була повторена з іншою частиною гарячого MeCN (200мл). Об'єднані фільтрати MeCN були сконцентровані під зниженим тиском, щоб отримати титульну сполуку у вигляді твердої речовини жовтого-гарячого кольору; HPLC: (polar 5хв.) 0,53 та 1,51 хв; MS (ES+): 345,1 (100,  $\text{M}^++1$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 МГц, DMSO- $d_6$   $\delta$  7,50 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,44 (d,  $J=5,2$  Гц, 0,27 H, міноритарний ізомер), 6,95 (d,  $J=5,2$  Гц, 1,29 H перекривання з міноритарним ізомером), 6,63 (br, 2H), 4,61 (t,  $J=5,2$  Гц, 0,27 H, міноритарний ізомер), 4,52 (t,  $J=5,2$  Гц, 1H), 3,69 (квінтет,  $J=5,6$  Гц, 0,32H, міноритарний ізомер), 3,54 (квінтет,  $J=5,6$  Гц, 1H), 2,52-2,25 (m, 4H), 2,10-2,00 (m, 1H).

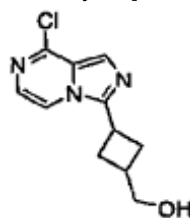
[3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)-циклобутил]-метанол



[219] До розчину MS (6,31г, 28,0 ммоль) у безводному DMF (100мл) під аргоном було додано сухий [3-(8-хлорімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)-циклобутил]метанол (6,67г), розчинений у безводному DMF (30мл). Колба, яка містить [3-(8-хлор-імідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-

іл)-циклобутил]метанол, була споліснута іншою частиною безводного DMF (20мл), і обмивки були додані до реакційної суміші. Реакційна суміш була нагріта до 60°C (кімнатна температура  $\rightarrow$  60°C  $\sim$  30хв.) і перемішувалася за цієї температури протягом 3 год. Потім суміш була охолоджена до кімнатної температури, розподілена між 1М водним розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (60мл), сольовим розчином (60мл) та DCM (160мл). Водний шар був проекстрагований DCM (3 $\times$ 100мл). Об'єднані органічні розчини були висушені ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), сконцентровані під зниженим тиском і очищені флеш-хроматографією на  $\text{SiO}_2$  (0-8% MeOH в DCM), щоб отримати матеріал, гомогенний за поглинанням в ультрафіолеті та згідно як TLC, так і HPLC, який усе ще містить DMF. Матеріал був розчинений в DCM (200мл) і промитий водою (3 $\times$ 40мл), висушений ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і сконцентрований під зниженим тиском, щоб отримати титульну сполуку у вигляді блідої жовтої твердої речовини; HPLC (polar 5хв.) 2,52хв.; MS (ES+):  $m/z$  (р. інт.) 364,0 (100,  $\text{M}^++1$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,49 (d,  $J=4,8$  Гц, 0,22 H, міноритарний ізомер), 7,29 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,28 (d,  $J=5,2$  Гц, 0,23H, міноритарний ізомер), 3,83-3,80 (m, 0,7 H), 3,72-3,62 (m, 3H), 2,75-2,55 (m, 4H), 2,42-2,32 (m, 1-2H).

[3-(8-хлор-імідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)-циклобутил]-метанол

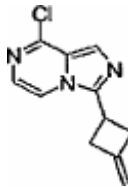


[220] До розчину 8-хлор-3-(3-метиленициклобутил)імідазо[1,5- $\alpha$ ]піразину (4,48г, 20,4 ммоль) у безводному THF (255мл) при -78°C під аргоном, 9-BBN (61,2мл, 0,5 M в THF, 30,6 ммоль) був доданий по краплях протягом 8 хв. (суспензія). Охолоджувальна ванна була замінена  $\text{H}_2\text{O}$  з льодом, і реакційна суміш була повільно нагріта до кімнатної температури. Після перемішування протягом 17 год., була додана  $\text{H}_2\text{O}$  (100мл), а потім через  $\sim$  5хв.  $\text{NaBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (12,2г, 122,3 ммоль) був доданий за один прийом. Реакційна суміш перемішувалася за кімнатної температури протягом 5 год. і потім відфільтрована через целіт. Целіт і залишкові тверді частки були промиті DCM і EtOAc. Фільтрат був сконцентрований під зниженим тиском, щоб привести до водного розчину, який був насичений NaCl і екстрагований EtOAc (3 $\times$ ). Екстракти були висушені ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та сконцентровані під зниженим тиском, щоб отримати світло-жовту олію, яка була очищена флеш-хроматографією на  $\text{SiO}_2$  (9:1 DCM:MeOH), щоб отримати титульну сполуку у вигляді світло-жовтої олії; HPLC:  $t_R$  (масово-направлений HPLC, polar 7хв.) 2,52хв.; MS (ES+): 238,0. Доповнення може бути здійснене при 0°C. Суспензія швидко просвітлюється після зміни охолоджувальних ванн. Кінцевий продукт містив 1,5-цис-октандіол, отриманий з 9-BBN. Ґрунтуючись на  $^1\text{H}$  NMR, приблизно оцінено, що буде 66% цілового матеріалу



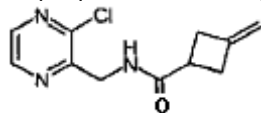
та 33% побічного продукту. Сирий продукт був перенесений на наступну стадію без очищення, стереоспецифічність продукту була оцінена як 4-5:1, за даними  $^1\text{H}$  NMR.

(8-хлор-3-(3-метилен-циклобутил)-імідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин)



[221] 3-метиленциклобутанкарбонова кислота (3-хлор-піразин-2-ілметил)-амід (52,1г, 219,2ммоль) була розчинена в 1,0л безводного MeCN. Потім додали DMF (1,0мл) та  $\text{POCl}_3$  (100мл, 1,09ммоль). Реакційна суміш була нагріта до  $55^\circ\text{C}$  протягом 30хв. із повільним пробулькуванням реакційної суміші  $\text{N}_2$ . Реакційна суміш була далі сконцентрована у вакуумі, підключена холодним 2,0 М  $\text{NH}_3$  в IPA з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . IPA/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  був сконцентрований у вакуумі, і солі були розчинені в мінімальному об'ємі води та екстраговані  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 $\times$ ). Органічні шари були об'єднані та промиті насиченням  $\text{NaHCO}_3$  (1 $\times$ ), висушені над сульфатом натрію, профільтовані та сконцентровані у вакуумі. Сирий продукт був очищений хроматографією на колонці силікагелю [елюйований 2:1 Гексан: EtOAc], щоб отримати титульну сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини;  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,24-3,30 (4H, м), 3,78-3,85 (1H, м), 4,89-4,94 (2H, м), 7,33 (1H, d,  $J=4,99\text{Гц}$ ), 7,53 (1H, d,  $J=5,09\text{Гц}$ ), 7,82 (1H, осад); MS (ES+):  $m/z$  220,28/222,30 (100/80) [ $\text{MH}^+$ ]; HPLC:  $t_R=2,87\text{хв}$ . (OpenLynx, polar\_5хв.).

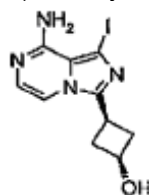
3-метилен-циклобутанкарбонова кислота (3-хлорпіразин-2-ілметил)амід



[222] C-(3-хлорпіразин-2-іл)-метиламін біс-HCl (1,0г, 4,62ммоль), N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід (EDC) (1,31г, 6,47ммоль, 1,4екв.), 4-диметиламінопіридин (DMAP) (0,141г, 1,15ммоль, 0,25екв.) та діізопропілетиламін (DIPEA) (2,42мл, 1,79г, 13,9ммоль, 3,0екв.) були розчинені в безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25мл). До цього розчину був доданий під  $\text{N}_2$  розчин 3-метиленциклобутанкарбонової кислоти (0,622г, 5,54ммоль, 1,2екв.) у безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25мл), після чого реакційна суміш перемішувалася протягом ночі за кімнатної температури. Реакційна суміш була сконцентрована у вакуумі, і залишок, який вийшов, був розчинений в EtOAc, промитий водою (2 $\times$ ),  $\text{NaHCO}_3$  (1 $\times$ ), водою (1 $\times$ ) та сольовим розчином (1 $\times$ ), висушений над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрований та сконцентрований у вакуумі, даючи сиру титульну сполуку у вигляді коричневої олії. Сирий матеріал був очищений хроматографією на силікагелі [Джонс Флешмастер, 20 г/70мл картридж, елюція EtOAc: Гекс. 10%  $\rightarrow$  20%  $\rightarrow$  40%  $\rightarrow$  70%], даючи титульну сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Додатково, титульна

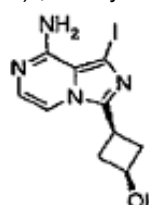
сполука може бути одержана наступним шляхом: 1,1'-карбонілдіімідазол (CDI) (0,824г, 5,08ммоль, 1,1екв.) та 3-метиленциклобутанкарбонова кислота (0,570г, 5,08ммоль, 1,1екв.) були розчинені в безводному THF (12мл) і перемішувалися при  $60^\circ\text{C}$  протягом 2год. Розчин C-(3-хлорпіразин-2-іл)-метиламін біс-HCl (1,0г, 4,62ммоль) та діізопропілетиламіну (DIPEA) (2,42мл, 1,79г, 13,9ммоль, 3,0екв.) у безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (13мл) були додані до кислотної суміші, і реакція перемішувалася при  $60^\circ\text{C}$  під  $\text{N}_2$  протягом ночі. Реакційна суміш була сконцентрована у вакуумі, і залишок, який вийшов, був розчинений в EtOAc, промитий  $\text{NaHCO}_3$  (2 $\times$ ) та сольовим розчином (1 $\times$ ), висушений над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрований та сконцентрований у вакуумі, даючи сиру титульну сполуку у вигляді коричневої олії. Сирий матеріал був очищений хроматографією на силікагелі [Джонс Флешмастер, 20 г/70мл картридж, елюція EtOAc: Гекс 10%  $\rightarrow$  20%  $\rightarrow$  40%  $\rightarrow$  70%], даючи титульну сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$  2,86-2,96 (m, 2H), 3,03-3,19 (m, 3H), 4,72 (dd,  $J=4,4$ , 0,8Гц, 2H), 4,79-4,84 (m, 2H), 6,78 (осад, -NH), 8,32-8,34 (m, 1H), 8,46 (d,  $J=2,8\text{Гц}$ , 1H); MS (ES+):  $m/z$  238,19 (90) [ $\text{MH}^+$ ]; HPLC:  $t_R$  - 2,67хв. (OpenLynx, polar\_7хв.).

3-(8-амін-1-йодімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)циклобутанол



[223] У реакторі тиску Парра 3-(8-хлор-1-йодімідазо [1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)-циклобутанол (4,159г, 0,0119ммоль) був розчинений з 2,0 М аміаку в ізопропіловому спирті (40мл). Суміш була охолоджена до  $-20^\circ\text{C}$  і насичена аміаком. Реакційна суміш нагрівалася при  $110^\circ\text{C}$  протягом 63год., після чого вона була охолоджена та сконцентрована у вакуумі. Сирий продукт був очищений, з використанням HPFC Джонса 25г колонки силікагелю, елюція MeOH на 5-8%:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , щоб привести до титульних сполук; MS (ES+):  $m/z$  330,88 (100) [ $\text{MH}^+$ ], 331,89 (10) [ $\text{MH}^{++}$ ]; HPLC:  $t_R=0,48\text{хв}$ . (OpenLynx, polar\_5хв.);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$  2,55 - 2,76 (m, 2H) 3,06 - 3,22 (m, 2H) 3,32 - 3,50 (m, 1H) 4,51 - 4,69 (m, 1H) 6,15 (bs, 2H) 7,24 (d,  $J=5,05\text{Гц}$ , 1H) 7,39 (d,  $J=5,05\text{Гц}$ , 1H).

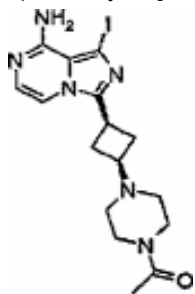
3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)циклобутанол



[224] 3-(8-хлор-1-йод-імідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)циклобутанол (5,0г, 14ммоль) був розчинений в 1:1 суміші метанолу (35,0мл) та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35,0мл). До розчину була повільно додана суміш тетрагід-

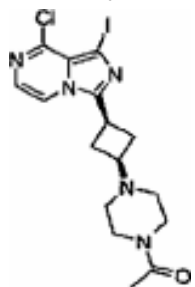
роборату натрію (560мг, 14,0ммоль), спостерігалося виділення газу. Після 4,5год. за кімнатної температури під азотом реакційна суміш була сконцентрована у вакуумі. Сира сполука була розчинена в EtOAc та промита водою. Органічний шар був висушений над сульфатом натрію, профільтрований і сконцентрований у вакуумі. Сирий продукт був очищений, з використанням HPFC Джонса 50-грамової колонки силікагелю, елюція 50% EtOAc: Гекс. до 100% EtOAc, щоб отримати титульну сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини; MS (ES+): m/z 349,81 (100) [MH<sup>+</sup>], 351,50 (30) [MH<sup>++</sup>]; HPLC: t<sub>R</sub> = 2,49хв. (OpenLynx, polar\_5хв.); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ 2,41 - 2,54 (m, 2H) 2,78 - 3,05 (m, 1H) 3,12 - 3,32 (m, 1H) 4,08 - 4,75 (m, 1H) 5,30 (осад, 1H) 7,31 (d, J = 5,05Гц, 1H) 7,57 (d, J = 4,80Гц, 1H)

1-[4-[3-(8-амін-1-йодімідазо[1,5-α]піразин-3-іл)циклобутил]піперазин-1-іл]етанон



[225] 1-[4-[3-(8-амін-1-йодімідазо[1,5-α]піразин-3-іл)циклобутил]піперазин-1-іл]етанон (13,2г, 0,029ммоль) був розчинений в ізопропіловому спирті (100мл) у реакторі тиску Парра. Посудина була охолоджена до -78°C та насичена газоподібним аміаком і була запечатана. Реакційна суміш нагрівалася протягом 19год. при 110°C, після чого реакційна суміш була охолоджена, і розчинник сконцентрований у вакуумі. Сирий продукт був очищений хроматографією на силікагелі, елюція MeOH на 5-10% (7M NH<sub>3</sub>): CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, щоб привести до утворення титульної сполуки у вигляді білої твердої речовини; MS (ES+): m/z 440,89 (100) [MH<sup>+</sup>], 441,89 (20) [MH<sup>++</sup>]; HPLC: t<sub>R</sub> = 0,46хв. (OpenLynx, polar\_5хв.); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ 2,09 (осад, 3H) 2,28 - 2,48 (m, 6H) 2,54 - 2,71 (m, 2H) 2,80 - 2,99 (m, 1H) 3,27 - 3,43 (m, 1H) 3,43-3,54 (m, 2H) 3,56 - 3,70 (m, 2H) 7,02 (d, J=5,05Гц, 1H) 7,16 (d, J=5,05Гц, 2H).

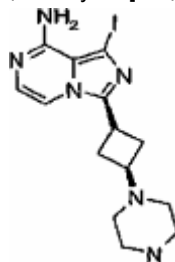
1-[4-[3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5-α]піразин-3-іл)циклобутил]піперазин-1-іл]етанон



[226] В 3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5-α]піразин-3-іл)циклобутанон RBF (1,00г, 0,0029ммоль), і триацетоксидборгідриду натрію (1,30г, 0,006ммоль) були розчинені в 1,2-дихлоретані (65,0мл), і розчин 1-

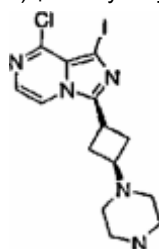
ацетилпіперазину (0,39г, 0,003ммоль) в 1,2-дихлоретані був доданий до реакції. Реакційна суміш перемішувалася за кімнатної температури протягом 2год. Сирий продукт був сконцентрований у вакуумі та розчинений в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25мл) і промитий насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (1×40<sub>мл</sub>). Продукт був висушений над сульфатом натрію та сконцентрований у вакуумі, щоб отримати світло-жовту тверду речовину; MS (ES+): m/z 459,84 (100) [MH<sup>+</sup>], 461,80 (40) [MH<sup>++</sup>]; HPLC: t<sub>R</sub> = 1,81хв. (OpenLynx, polar\_5хв.); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ 2,04 - 2,15 (m, 3H) 2,26 - 2,50 (m, 6H) 2,55 - 2,72 (m, 2H) 2,83 - 2,99 (m, 1H) 3,29 - 3,52 (m, 3H) 3,56 - 3,67 (m, 2H) 7,29 (d, 1H) 7,58 (d, 1H).

(1-йод-3-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-циклобутил]-імідазо[1,5-α]піразин-8-іамін)



[227] Розчин 2N аміаку в ізопропіловому спирті (350мл) та THF (30мл, 0,4ммоль) був доданий до 8-хлор-1-йод-3-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-циклобутил]-імідазо[1,5-α]піразину (19,91г, 0,04612ммоль) в апараті Парра та охолоджений до -78°C. Аміак пропускався крізь розчин протягом 8-10хв. Апарат був запечатаний, розмішаний і нагрітий при 110°C. Розчинник був далі випарований у вакуумі та очищений флеш-хроматографією на силікагелі (зволожений CHCl<sub>3</sub>, нанесений з висушуванням на силікагель і елюйований 8% (7N NH<sub>3</sub>) MeOH в CHCl<sub>3</sub>), з одержанням титульної сполуки; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ 7,31 (1H, d, J=5,01), 7,16 (1H, d, J=6,25), 5,83 (2H, осад), 3,49 (1H, м), 3,06 (1H, м), 2,76 (4H, м), 2,64 (8H, м), 2,46 (3H, осад); MS (ES+): m/z 412,89/413,91 (50/10) [MH<sup>+</sup>]; HPLC: t<sub>R</sub> = 0,31хв. (OpenLynx, polar\_5хв.).

(8-хлор-1-йод-3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)циклобутил]імідазо[1,5-α]піразин)

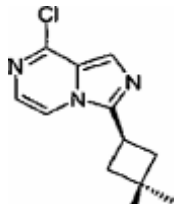


[228] 1-метил-піперазин (5,75мл, 0,0514ммоль) в 1,2-дихлоретані (1096,7мл, 13,892ммоль) був доданий до 3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5-α]піразин-3-іл)циклобутанону (17,00г, 0,04892ммоль) і триацетоксидборгідриду натрію (21,8г, 0,0978ммоль). Реакція перемішувалася за кімнатної температури протягом 3год. Реакція була сконцентрована, розчинена в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, і потім промита насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> та сольовим розчином. Продукт був висушений над сульфатом натрію, відфільтрований, і сконцентрований у вакуумі. Продукт пропускався



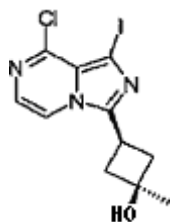
крізь швидку колонку силікагелю (зволоження 100%-ним  $\text{CHCl}_3$ , елюція 8% (7N  $\text{NH}_3$ )  $\text{MeOH}$  в  $\text{CHCl}_3$ ), щоб отримати титульну сполуку,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$  7,63 (1H, d), 7,30 (1H, d), 3,42 (1H, m), 2,94 (1H, m), 2,65 (4H, m), 2,44 (8H, m), 2,32 (3H, c); MS (ES+):  $m/z$  431,85/433,87 (100/45) [ $\text{MH}^+$ ]; HPLC:  $t_R$ =1,82хв. (OpenLynx, polar\_5хв.).

3-(8-хлорімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)-1-метилциклобутанол



[229] 3-(8-хлорімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)циклобутанон (1,95г, 8,80ммоль) у безводному THF (77,78мл) при  $-78^\circ\text{C}$  під атмосферою азоту був оброблений повільно розчином 3,0 М метилмагнію хлориду в THF (5,9мл). Розчин перемішували протягом 3год. при  $-78^\circ\text{C}$ , потім реакцію зупиняли 40мл напів-насиченого водного  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (розведення  $\text{NH}_4\text{Cl}$  у співвідношенні 1:1 з водою) при  $-78^\circ\text{C}$  і нагрівали до кімнатної температури. Далі суміш була екстрагована  $\text{EtOAc}$  (3×40мл), і об'єднані екстракти були промиті сольовим розчином (30мл), висушені над сульфатом магнію, профільтовані та сконцентровані у вакуумі. Сира тверда речовина була очищена хроматографією на силікагелі, елюція 1:1  $\text{EtOAc}/\text{DCM}$  до 4%  $\text{MeOH}$  в (1:1)  $\text{EtOAc}/\text{DCM}$ , щоб отримати бажаний продукт.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,54 (с, 3H), 2,74 - 2,60 (m, 4H), 3,75 - 3,39 (m, 1H), 7,35 (d,  $J=5,04\text{Гц}$ , 1H), 7,71 (d,  $J=5,00\text{Гц}$ , 1H) та 7,86 (с, 1H). MS (ES+):  $m/z$  238,15 та 240,17 [ $\text{MH}^+$ ].

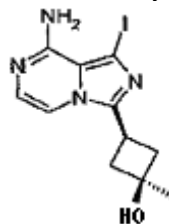
3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)-1-метилциклобутанол



[230] 3-(8-хлорімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)-1-метил-циклобутанол (2,20г, 9,26ммоль) та NIS (2,71г, 12,0ммоль) були розчинені в DMF (36,6мл, 0,472ммоль) і перемішувалися при  $60^\circ\text{C}$  протягом 4год. Суміш потім була сконцентрована у вакуумі, і залишок розчинявся в  $\text{EtOAc}$  (100мл). Цей розчин був промитий бікарбонатом натрію (2×20мл), і ці обмивки були знову екстраговані  $\text{EtOAc}$  (2×20мл). Органічні шари були об'єднані, висушені сульфатом натрію, профільтовані та сконцентровані у вакуумі. Сира тверда речовина була очищена хроматографією на силікагелі, елюція 1:1  $\text{EtOAc}$ :гексанами, щоб отримати бажаний продукт.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,53 (с, 3H), 2,72-2,59 (m, 4H), 3,37 - 3,29 (m, 1H), 7,32 (d,  $J=4,91\text{Гц}$ , 1H) та 7,60 (d,  $J=4,96\text{Гц}$ , 1H), MS (ES+):  $m/z$  363,95 та 365,91 [ $\text{MH}^+$ ].

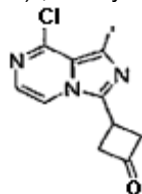
3-(8-амін-1-йодімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)-1-

метилциклобутанол



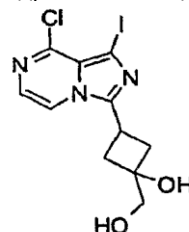
[231] Розчин аміаку 2М в ізопропіловому спирті (80мл) та THF (5мл) були додані до 3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)-1-метилциклобутанолу (2,77г, 7,62ммоль) у реакторі тиску Парра. Суміш була охолоджена до  $-78^\circ\text{C}$ , потім газоподібний аміак пропускався крізь розчин протягом 4-6хв. Реактор був запечатаний, потім нагрівався при  $110^\circ\text{C}$  протягом 15год. Розчинник був потім вилучений у вакуумі, і залишок був очищений хроматографією на силікагелі, елюція 7%  $\text{MeOH}$  в DCM, щоб отримати бажаний продукт.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,44 (с, 3H), 2,32-2,51 (m, 4H), 3,33-3,52 (m, 1H), 6,61 (bs, 2H), 7,03 (d,  $J=5,05\text{Гц}$ , 1H) та 7,62 (d,  $J=5,05\text{Гц}$ , 1H).

(3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)циклобутанон)



[232] До розчину 3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)-1-гідроксиметилциклобутанолу (4,08г, 0,011ммоль) в THF (120мл) та воді (40мл) був доданий періодат натрію (2,8г, 0,013ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційна суміш була нагріта до кімнатної температури, і перемішувалася протягом 5год. Реакційна суміш була розведена етилацетатом і потім промита сольовим розчином. Органічна фаза була висушена над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , профільтована та сконцентрована у вакуумі, щоб отримати титульну сполуку у вигляді жовтої речовини;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$  7,56 (1H, d,  $J=4,94$ ), 7,32 (1H, d,  $J=4,98$ ), 3,64 (5H, m); MS (ES+):  $m/z$  347,82 та 349,85 [ $\text{MH}^+$ ]; HPLC:  $t_R$ =2,89хв. (OpenLynx, polar\_5хв.).

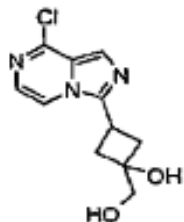
3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)-1-гідрокси метилциклобутанол



[233] В інертній атмосфері N-йодсукцинімід (3,6г, 0,016ммоль) та 3-(8-хлорімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)-1-гідроксиметилциклобутанол (3,16г, 0,012ммоль) були розчинені в N,N-диметилформаміді (30мл) і нагрівалися при  $60^\circ\text{C}$  протягом 3,0год. Реакційна суміш була далі сконцентрована у вакуумі до темної олії та очищена HPFC Джонса 20г на колонці із силікагелем, елю-

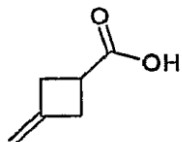
ція 5% MeOH: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, щоб одержати світло-коричневу пухку речовину, яка була розтерта на порошок з диетиловим ефіром і гексанами, щоб отримати титульну сполуку; MS (ES<sup>+</sup>): m/z 379,85 та 381,80 [MH<sup>+</sup>]; HPLC: t<sub>R</sub>=2,30хв. (OpenLynx, polar\_5хв.).

3-(8-хлорімідазо[1,5-α]піразин-3-іл)-1-гідроксиметил циклобутанол



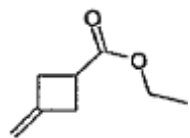
[234] До розчину в THF (170мл) 8-хлор-3-(3-метилєн циклобутил)імідазо[1,5-α]піразину (3,1г, 14ммоль) були додані вода (18мл), 50% N-метилєнморфолін-N-оксид у воді (3,2мл) та дегідрат осмату калію, (200мг, 0,70ммоль), і реакційна суміш перемішувалася за кімнатної температури протягом 4год. Сульфат натрію (8,0г, 70,0ммоль) був доданий до реакційної суміші та перемішувалася протягом 30хв., після цього реакційна суміш була сконцентрована у вакуумі. Сирий продукт був екстрагований з водного розчину EtOAc. Органічні речовини були промиті сольовим розчином і об'єднані водні обмивки були знову проекстраговані EtOAc (5×50мл). Об'єднані органічні речовини були висушені над сульфатом натрію, профільтровані та сконцентровані у вакуумі, щоб привести до титульних сполук у вигляді липкої жовто-коричневої/не зовсім білої твердої речовини; MS (ES<sup>+</sup>): m/z 254,17 (100) [MH<sup>+</sup>], 256,19 (50) [MH<sup>++</sup>]; HPLC: t<sub>R</sub>=1,95хв. (OpenLynx, polar\_5хв.).

3-метилєн-циклобутанкарбонова кислота



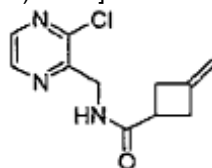
[235] До розчину 3-метилєнциклобутанкарбонітрилу (100,0г, 1,042моль) в етанолі (1,00л) і воді (1,00л) був доданий гідроксид калію (230,0г, 4,2моль). Отримана суміш нагрівалася зі зворотним холодильником протягом 7 годин, потім EtOH був вилучений у вакуумі, і розчин був охолоджений до 0°C та підкислений (300,0мл) конц. HCl до pH=1. Суміш була екстрагована діетиловим ефіром (4×1л), і об'єднані органічні фази були висушені над сульфатом натрію, профільтровані та сконцентровані у вакуумі, щоб привести до отримання бажаного продукту. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,64-3,44 (m, 5H), 4,60-4,98 (m, 2H) та 10,64 (br. S., 1H).

Етил 3-метилєнциклобутанкарбоксилат



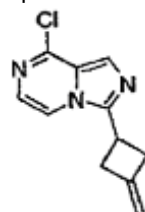
[236] Йодетан (7,5мл, 93,0моль) був доданий за кімнатної температури до суміші 3-

метилєнциклобутанкарбонової кислоти (10,0г, 80,0ммоль) та карбонату цезію (56,0г, 170,0ммоль) у безводному N,N-диметилформаміді (500,00мл) під атмосферою азоту. Реакційна суміш перемішувалася протягом 16год., потім була розподілена між диетиловим ефіром (1л) та сольовим розчином (1л). Водний шар був проекстрагований з діетиловим ефіром (3×500мл), і об'єднані органічні фази промивалися водою (2×1л), були висушені над сульфатом натрію, профільтровані та сконцентровані у вакуумі, щоб привести до отримання бажаного продукту. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,26 (t, 3H), 2,71-3,27 (m, 5H), 4,15 (q, J=7,07Гц, 2H) та 4,53-4,96 (m, 2H). N-[(3-хлорпіразин-2-іл)метил]-3-метилєнциклобутан карбоксамід



[237] 1,1'-карбонілдіімідазол (CDI) (8,24г, 50,81ммоль) та 3-метилєнциклобутанкарбонова кислота (5,70г, 50,81ммоль) були розчинені в безводному THF (100мл) і перемішувалися при 60°C протягом 4год. Розчин C-(3-хлорпіразин-2-іл)метиламін біс-гідрохлорид (10,0г, 46,19ммоль) та діізопропілєтиламін (DIPEA) (32,30мл, 184,76ммоль) у безводному CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150мл) були додані до суміші, і реакційна суміш перемішувалася за кімнатної температури протягом 24год. Суміш була сконцентрована у вакуумі, залишок розчинений в EtOAc і отриманий розчин був промитий насиченим NaHCO<sub>3</sub> (водний), водою H<sub>2</sub>O та сольовим розчином. Об'єднані органічні шари були висушені над сульфатом натрію, профільтровані та сконцентровані у вакуумі, щоб отримати сирий продукт, який був очищений хроматографією на силікагелі, елюція 50-70% EtOAc/гексаном, щоб привести до отримання бажаного продукту. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,92-2,94 (2H, m), 3,05-3,14 (2H, m), 4,60 (2H, d, J=4,24Гц), 4,80-4,84 (2H, m), 6,75 (1H, brs), 8,33 (1H, d, J=4,22Гц) та 8,45 (1H, d, J=2,54Гц). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 238 та 240 [MH<sup>+</sup>].

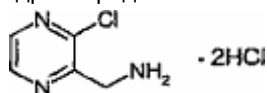
8-хлор-3-(3-метилєнциклобутил)імідазо[1,5-α]піразин



[238] N-[(3-хлорпіразин-2-іл)метил]-3-метилєнциклобутан карбоксамід (52,1г, 219,2ммоль) у безводному MeCN (1,0л) був оброблений DMF (1,0мл) та POCl<sub>3</sub> (100мл, 1,09моль), і суміш перемішувалася при 55°C протягом 30хв. під легким потоком N<sub>2</sub>. Далі реакційна суміш була сконцентрована у вакуумі, і залишок розчинений у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та оброблений холодним 2,0 M NH<sub>3</sub> в IPA. Ця суміш була сконцентрована у вакуумі, вода була додана, щоб розчинити солі й потім проекстрагована CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×60мл). Органічні шари були

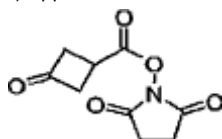
об'єднані та промиті насиченим  $\text{NaHCO}_3$  ( $1 \times 70\text{мл}$ ), висушені над сульфатом натрію, профільтовані та сконцентровані у вакуумі. Сирий матеріал був очищений хроматографією на силікагелі, елюція з 2:1 гексаном:  $\text{EtOAc}$ , щоб привести до отримання бажаного продукту.  $^1\text{H}$  NMR ( $400\text{МГц}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,24-3,30 (4H, м), 3,78-3,85 (1H, м), 4,89-4,94 (2H, м), 7,33 (1H, d,  $J=4,99\text{Гц}$ ), 7,53 (1H, d,  $J=5,09\text{Гц}$ ) та 7,82 (1H, осад). MS (ES+):  $m/z$  220,28 та 222,30  $[\text{MH}^+]$ .

C-(3-хлорпразин-2-іл)метиламін біс-гідрохлорид



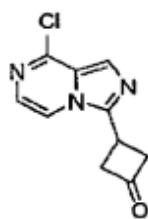
[239] Розчин 2-(3-хлорпразин-2-ілметил)-ізоіндол-1,3-діону ( $10,0\text{г}$ ,  $36,5\text{ммоль}$ ) у безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $200\text{мл}$ ) був поміщений у гідразин ( $2,87\text{мл}$ ,  $2,93\text{г}$ ,  $91,3\text{ммоль}$ ,  $2,5\text{екв.}$ ) за кімнатної температури під атмосферою  $\text{N}_2$ . Через 2,5 год., було додано  $\text{MeOH}$  ( $300\text{мл}$ ), і реакційну суміш нагрівали, допоки розчин не став гомогенним. Реакційну суміш перемішували протягом 19 год. Білий преципітат, який був сформований (2,3-дигідрофалазин-1,4-діон, побічний продукт), був відфільтрований та промитий кілька разів ефіром. Прозорий фільтрат був сконцентрований у вакуумі, і концентрат був розчинений в  $\text{EtOAc}$  та профільтований знову, щоб видалити білий преципітат. Весь розчинник був вилучений, даючи жовту олію, яку було розчинено в  $\text{EtOAc}$  та ефірі й оброблено  $\text{HCl}$  (газ). Титульна сполука, бліда жовта речовина, негайно випала в осад. Титульна сполука була висушена в печі при  $40^\circ\text{C}$  протягом 72 год. з утворенням титульної сполуки у вигляді темної жовтої речовини;  $^1\text{H}$  NMR ( $400\text{МГц}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,55 (2H, осад), 8,27 (1H, d,  $J=2,52\text{Гц}$ ), 8,54 (1H, d,  $J=2,56\text{Гц}$ ); MS (ES+):  $m/z$  143,96/145,96 (100/60)  $[\text{MH}^+]$ ; HPLC:  $t_R=0,41\text{хв.}$  (OpenLynx, polar<sub>7</sub>хв.).

1-[(3-оксоциклобутил)карбоніл]оксипіролідин-2,5-діон



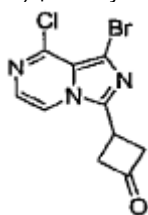
[240] В 5л реактор, обладнаний потоком азоту та верхньою мішалкою, був доданий N-гідроксисукцинімід ( $250,0\text{г}$ ,  $2,172\text{ммоль}$ ) і 3-оксоциклобутанкарбонова кислота ( $248\text{г}$ ,  $2,17\text{ммоль}$ ). Етилацетат ( $3,4\text{л}$ ) був доданий, і реакційна суміш була охолоджена до  $16^\circ\text{C}$ . Розчин 25% DCC в  $\text{EtOAc}$  ( $2,17\text{ммоль}$ ) додавався повільно крізь додаткову лійку до реакційної суміші протягом 7 хвилин, після чого суміш була нагріта при  $45^\circ\text{C}$ . Через 2 год. суміш була профільтована, і фільтрат був промитий один раз  $\text{EtOAc}$  ( $1 \text{ л} \times 1$ ) і випарений до сухого стану у вакуумі, щоб отримати бажаний продукт.  $^1\text{H}$  NMR ( $400\text{МГц}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,83 (bs, 4H), 3,30-3,39 (m, 2H), 3,52-3,60 (m, 2H) та 3,67-3,73 (m, 1H).

3-(8-хлорімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)циклобутанон



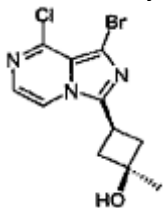
[241] У колбу з одним горлечком та круглим дном (5л) були додані 2,5-діоксопіролідин-1-іловий ефір оксо-циклобутан-карбонової кислоти ( $217,2\text{г}$ ,  $0,937\text{ммоль}$ ), гідрохлорид C-(3-хлорпразин-2-іл)-метиламіну ( $153,3\text{г}$ ,  $0,852\text{ммоль}$ ), та  $\text{THF}$  ( $760\text{мл}$ ). Потім був доданий 10% розчин  $\text{NaHCO}_3$  ( $1,07\text{кг}$ ), і через 20 хвилин шарам дали розділитися, і водний шар був вилучений. Водний шар був знову проекстрагований  $\text{EtOAc}$  ( $1 \times 700\text{мл}$ ,  $1 \times 300\text{мл}$ ). Об'єднані органічні фази були промиті сольовим розчином ( $350\text{мл}$ ), висушені над  $\text{MgSO}_4$ , профільтовані та сконцентровані у вакуумі, щоб отримати титульну сполуку. Ця речовина була повторно ресуспендована в етилацетаті ( $915\text{мл}$ ) та  $\text{DMF}$  ( $132\text{мл}$ ), і розчин був поміщений під атмосферу азоту та охолоджений до  $10,5^\circ\text{C}$ . Потім було додано хлорокис фосфору ( $159\text{мл}$ ,  $1,70\text{ммоль}$ ) протягом 15 хвилин, і реакційну суміш перемішували протягом 45хв. Реакційний розчин був потім повільно долитий до 22% водного розчину  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  при  $10^\circ\text{C}$ . Вода ( $1\text{л}$ ) була додана, і шарам дали розділитися. Органічний шар був вилучений, і повторно проекстрагований  $\text{EtOAc}$  ( $1 \times 1\text{л}$ ,  $1 \times 0,5\text{л}$ ). Об'єднані органічні фази були висушені над  $\text{MgSO}_4$ , профільтовані та сконцентровані у вакуумі, поки не залишилося приблизно  $0,5\text{л}$  розчинника. Був доданий гептан, і рідкий розчин був сконцентрований у вакуумі, поки більшу кількість  $\text{EtOAc}$  не було вилучено. Результуюча суспензія була профільтована, щоб отримати бажаний продукт.  $^1\text{H}$  NMR ( $400\text{МГц}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,59-3,68 (m, 2H), 3,72-3,79 (m, 2H), 3,86-3,94 (m, 1H), 7,40 (d, 1H,  $J=5,2\text{Гц}$ ), 7,60 (d, 1H,  $J=5,2\text{Гц}$ ) та 7,85 (осад, 1H).

3-(1-бром-8-хлорімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)циклобутанон



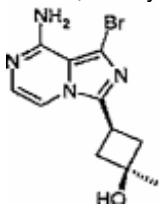
[242] 3-(8-хлорімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)циклобутанон ( $47,7\text{г}$ ,  $215\text{ммоль}$ ) був розчинений в  $\text{DMF}$  ( $200\text{мл}$ ) під атмосферою азоту та охолоджений до  $-4^\circ\text{C}$ . N-бромсукцинімід ( $40,3\text{г}$ ,  $226\text{ммоль}$ ) був розчинений в  $\text{DMF}$  ( $140\text{мл}$ ) і був повільно доданий до реакційної суміші. Через 5 хвилин була додана вода ( $400\text{мл}$ ), і отримана тверда речовина була відділена фільтрацією та промита водою з утворенням титульної сполуки.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $400\text{МГц}$ ):  $\delta$  3,45-3,53 (m, 2H), 3,58-3,67 (m, 2H), 4,08-4,16 (m, 1H), 7,45 (d, 1H,  $J=5,2\text{Гц}$ ) та 8,30 (d, 1H,  $J=4,8\text{Гц}$ ).

3-(1-бром-8-хлорімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)-1-метилциклобутанол



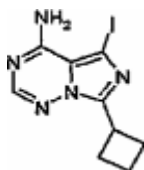
[243] 3-(1-бром-8-хлорімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)циклобутанон (51,988г, 0,17моль) у безводному THF (550г, 620мл) під азотом при  $-78^{\circ}\text{C}$  був оброблений 3,0 М розчином метилмагніюхлориду в THF (130мл, 0,38моль) протягом 30хв. Суміш перемішувалася при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хвилин, і потім охолоджувальна ванна була видалена, і реакція була зупинена 14%  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (132г). EtOAc був доданий до водної фази, і рН довели до  $\sim 5$  з 20%  $\text{HCl}$ , шари розділяли. Об'єднані органічні фази були сконцентровані у вакуумі до стану суспензії, після чого було додано 0,5л толуолу, і суміш була сконцентрована у вакуумі, поки EtOAc не був вилучений. Суспензія була нагріта зі зворотним холодильником до гомогенного стану, далі охолоджена, щоб отримати бажаний продукт, який був ізольований фільтрацією та висушений у вакуумі.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400МГц):  $\delta$  1,37 (осад, 3H), 2,35-2,49 (m, 4H), 3,52 (dddd, 1H,  $J=9,6, 9,6, 9,6, 9,6$ Гц), 5,18 (bs, 1H), 7,37 (d, 1H,  $J=5,2$ Гц) та 8,26 (d, 1H,  $J=5,2$ Гц).

3-(8-аміно-1-бромімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)-1-метилциклобутанол



[244] 35% Розчин аміаку (132мл, 2,9моль) був доданий до суспензії 3-(1-бром-8-хлорімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)-1-метилциклобутанолу (22,0г, 0,06463моль) в 2-бутанолі (81мл). Суміш була нагріта при  $90^{\circ}\text{C}$  у посудині тиску протягом 15год., потім сконцентрована до  $\sim 130$ мл, охолоджена до кімнатної температури й тверда речовина була зібрана фільтрацією. Цей матеріал був промитий водою ( $3 \times 22$ мл) та висушений при  $40^{\circ}\text{C}$  під вакуумом. Одержали бажаний продукт.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400МГц):  $\delta$  7,5 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,6 (bs, 2H), 5,1 (s, 1H), 3,4 (pentet, 1H), 2,3-2,4 (m, 4H) та 1,4 (s, 3H).

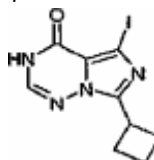
7-циклобутил-5-йодімідазо[5,1-f][1,2,4]тріазин-4-іламін



[245] До розчину 1,2,4-триазолу (1,28г, 18,59ммоль) у безводному піридині (10мл) був доданий хлорид фосфору ( $\text{POCl}_3$ ) (0,578мл, 6,20ммоль) і суміш перемішувалася за кімнатної

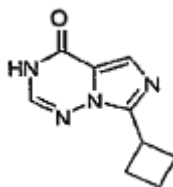
температури 15хв. До цієї суміші по краплях додавали (3,5хв.) розчин 7-циклобутил-5-йод-3Н імідазо[5,1-f][1,2,4]тріазин-4-ону (0,653г, 2,07ммоль) у безводному піридині (14мл) і суміш перемішували протягом 1,5год. Реакційна суміш була охолоджена до  $0^{\circ}\text{C}$ , реакція була зупинена 2М  $\text{NH}_3$  в ізопропіловому спирті (IPA) до лужної реакції, потім суміш нагрівалася до кімнатної температури та додатково перемішувалася 2год. Реакційна суміш була профільтована крізь лійку Бюхнера та промита DCM. Фільтрат був сконцентрований у вакуумі та очищений хроматографією на силікагелі [елюція 30% EtOAc в DCM], що привело до отримання титульної сполуки у вигляді не зовсім білої речовини;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$  1,93-2,04 (m, 1H), 2,05-2,18 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,49-2,62 (m, 2H), 4,00-4,12 (m, 1H), 7,82 (осад, 1H); MS (ES+):  $m/z$  316,08 (100)  $[\text{MH}]^+$ , HPLC:  $t_R=2,59$ хв. (MicromassZQ, polar\_5хв.).

7-циклобутил-5-йод-3Н-імідазо[5,1-f][1,2,4]тріазин-4-он



[246] Розчин 7-циклобутил-3Н-імідазо[5,1-f][1,2,4]тріазин-4-ону (789мг, 4,15ммоль) та N-йодсукциніміду (NIS, 933мг, 4,15ммоль) у безводному DMF (40мл) перемішувався протягом ночі за кімнатної температури. Були додані додаткові 4екв. NIS, і реакційна суміш була нагріта до  $55^{\circ}\text{C}$  протягом 6год. Реакційна суміш була сконцентрована у вакуумі та розподілена між DCM і  $\text{H}_2\text{O}$  й розділена. Водний шар був промитий DCM (3х), і об'єднані органічні фракції були промиті 1М тіосульфатом натрію ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ) (IX), сольовим розчином (IX), висушені над сульфатом натрію ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), профільтовані та сконцентровані у вакуумі. Речовина була розтерта на порошок з 20% EtOAc в DCM та відфільтрована крізь лійку Бюхнера, що привело до отримання титульної сполуки у вигляді не зовсім білої речовини;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400МГц)  $\delta$  1,84-1,96 (m, 1H), 1,98-2,13 (m, 1H), 2,25-2,43 (m, 4H), 3,84-3,96 (m, 1H), 7,87 (осад, 1H); MS (ES+):  $m/z$  317,02 (100)  $[\text{MH}]^+$ , HPLC:  $t_R=2,62$  хвилини (MicromassZQ, polar\_5хв.).

7-циклобутил-3Н-імідазо[5,1-f][1,2,4]тріазин-4-он

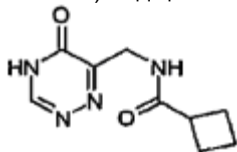


[247] Сирий розчин (5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-тріазин-6-ілметил)аміду циклобутанкарбонової кислоти (1,33г, 6,39ммоль) у хлориді фосфору ( $\text{POCl}_3$ ) (10мл) був нагрітий до  $55^{\circ}\text{C}$ . Реакційна суміш нагрівалась протягом 2год., потім вона була сконцентрована у вакуумі, і сира олія була охолоджена до  $0^{\circ}\text{C}$  на крижаній ванні й реакція зупинена 2М  $\text{NH}_3$  в ізопропанолі (IPA) до слаболоу-



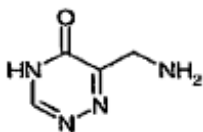
жної реакції. Ця сира реакційна суміш була сконцентрована у вакуумі та була розподілена між DCM і H<sub>2</sub>O й розділена. Водний шар був проекстрагований DCM (3×), і об'єднані органічні фракції були висушені над сульфатом натрію (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), профільтовані та сконцентровані у вакуумі. Сирий матеріал був очищений хроматографією на силікагелі [елюція 5% MeOH в DCM], що привело до отримання титильної сполуки у вигляді не зовсім білої речовини; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400МГц) δ 1,86-1,96 (m, 1H), 2,00-2,13 (m, 1H); 2,26-2,46 (m, 4H); 3,87-4,00 (m, 1H); 7,71 (осад, 1H); 7,87 (d, J=3,6Гц, 1H); 11,7 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 191,27 (100) [MH<sup>+</sup>], HPLC: t<sub>R</sub>=2,06хв. (MicromassZQ, polar\_5хв.).

(5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]триазин-6-ілметил)амід циклобутанкарбонової кислоти



[248] До розчину 6-амінометил-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону (500мг, 3,96ммоль) та N, N-диізопропілетиламіну (DEEA) (0,829мл, 4,76ммоль) у безводному N,N-диметилформаміді (DMF) (20мл) та безводному піридині (2мл) був по краплях доданий циклобутанкарбоніл хлорид (0,451мл, 3,96ммоль) при 0°C, потім суміш була нагріта до кімнатної температури, і перемішувалася додаткові 1,5год. Реакція була зупинена H<sub>2</sub>O (2мл) і суміш була сконцентрована у вакуумі та очищена хроматографією на силікагелі [елюція 5% MeOH в DCM (200мл) → 10% MeOH в DCM (800мл)], даючи титильну сполуку; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400МГц) δ 1,7-1,82 (m, 1H), 1,70-1,92 (m, 1H); 1,97-2,07 (m, 2H); 2,07-2,19 (m, 2H); 3,55-3,67 (m, 1H); 4,19 (d, 2 H); 7,97 (bs, J= 5,6Гц, 1H); 8,67 (осад, 1 H); MS (ES+): m/z 209,25 (100) [MH<sup>+</sup>], HPLC: t<sub>R</sub>=1,56хв. (MicromassZQ, polar\_5хв.).

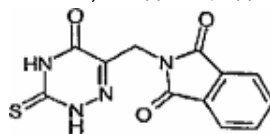
6-амінометил-4Н-[1,2,4]триазин-5-он



[249] У суспензію 2-(5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]триазин-6-ілметил)ізоіндол-1,3-діону (4г, 15,6ммоль) в DCM/EtOH (1:1) (150мл) був доданий безводний гідразин (1,23мл, 39,0ммоль), і суміш перемішувалася за кімнатної температури протягом 18год. Реакційна суміш була сконцентрована у вакуумі, і не зовсім біла речовина була розтерта на порошок з теплим CHCl<sub>3</sub> та профільтована крізь пористу лійку. Потім речовина була розтерта на порошок з гарячим киплячим метанолом (MeOH) та профільтована крізь пористу лійку, що привело до отримання не зовсім білої речовини. Матеріал був розтертий на порошок удруге, як раніше, і висушений протягом ночі, у результаті чого одержали титильну сполуку у вигляді білої речовини, яку було використано на наступному етапі без подальшого очищення; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400МГц) δ 3,88 (осад, 2H), 8,31 (2,1 H); MS (ES+): m/z 127,07 (100) [MH<sup>+</sup>], HPLC: t<sub>R</sub>=0,34хв. (MicromassZQ,

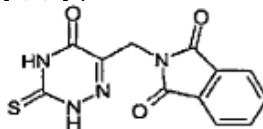
polar\_5хв.).

2-(5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]триазин-6-ілметил)ізоіндол-1,3-діон



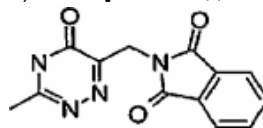
[250] До суспензії 2-(5-оксо-3-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро-[1,2,4]триазин-6-ілметил)ізоіндол-1,3-діону (1,0г, 3,47ммоль) в EtOH (40мл) був доданий надлишок нікелю Ренея (3 шпателі) і суміш нагрівалась зі зворотним холодильником протягом 2год. Реакційна суміш була профільтована гарячою крізь маленьку прокладку целіту та промита гарячою сумішшю EtOH/THF (1:1) (100мл), і фільтрат був сконцентрований у вакуумі, у результаті чого одержали титильну сполуку у вигляді не зовсім білої речовини; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400МГц) δ 4,75 (осад, 2H), 7,84-7,98 (m, 4H), 8,66 (осад, 1H); MS (ES+): m/z 257,22 (100) [MH<sup>+</sup>].

2-(5-оксо-3-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро-[1,2,4]триазин-6-ілметил)індан-1,3-діон



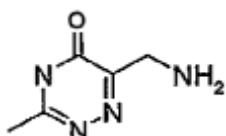
[251] До суспензії етилового ефіру 3-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)-2-оксо-пропіонової кислоти (20г, 76,6ммоль) у безводному EtOH (300мл) був доданий тіосемікарбазид (6,98г, 76,6ммоль) однією порцією й суміш нагрівалась при 80°C протягом 2год. До реакційної суміші був доданий N,N-диізопропілетиламін (DIEA) (26,7мл, 76,56ммоль) і суміш нагрівали при 40°C протягом 6год., потім перемішувалася за кімнатної температури додаткові 10год. Реакційна суміш була сконцентрована у вакуумі, і речовина була розтерта на порошок з гарячим EtOH/EtOAc, відфільтрована та промита EtOAc. Речовина була висушена протягом ночі у вакуумній печі (40°C), у результаті чого одержали титильну сполуку у вигляді не зовсім білої речовини; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400МГц) δ 4,68 (осад, 2H), 7,85-7,95 (m, 4H); MS (ES+): m/z 289,2 (100) [MH<sup>+</sup>].

2-[(3-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-6-іл) метил]-1Н-ізоіндол-1,3(2Н)-діон



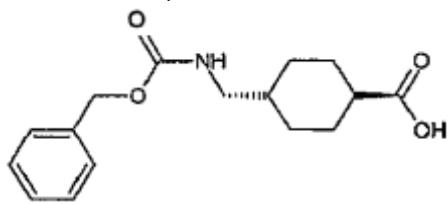
[252] Розчин етил 3-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)-2-оксопропаноату [J.Org. Chem., (1985), 50 (1), 91] (4,29г, 16,4ммоль) та ацетамідразону гідрохлориду (1,80г, 16,4ммоль) у безводному EtOH (85,8мл) був нагрітий при 80°C протягом 3год., потім охолоджений до кімнатної температури й перемішувався додаткові 16год. Реакційна суміш була профільтована крізь пористу лійку з утворенням 3,28г, (вихід 73%) титильної сполуки у вигляді білої речовини. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400МГц) δ ppm 2,28 (осад, 3H), 4,73 (осад, 2H) та 7,74 - 8,12 (m, 4H); MS (ES+): m/z 271,08 [MH<sup>+</sup>].

6-(амінометил)- метил-1,2, триазин-5(4Н)-он



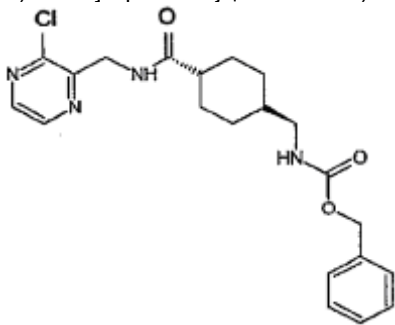
[253] До розчину 2-[(3-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-6-іл)метил]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діону (2,00г, 7,40ммоль) в DCM (10,0мл) та EtOH (10,0мл) був доданий гідазин (0,58мл, 18,5ммоль) і суміш перемішувалася за кімнатної температури протягом 8год., потім нагрівалася при 45°C додаткові 16год. До суміші були додані додаткові 0,5екв. гідазину (0,116мл, 3,70ммоль) і суміш нагрівали при 45°C протягом 4год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім фільтрували крізь пористу ліжку, і твердий залишок був промитий 2 частинами холодного 1:1 EtOH/DCM (75мл), а фільтрат був сконцентрований з утворенням 622мг білої жовтої речовини, яка була взята до наступного етапу без подальшого очищення.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400МГц)  $\delta$  ppm 2,21 (залишок, 3H), 3,72 (залишок, 2H); MS (ES+):  $m/z$  141,06 [ $\text{MH}^+$ ].

транс-4-([[(бензилокси)карбоніл]аміно]метил)циклогексанкарбонова кислота



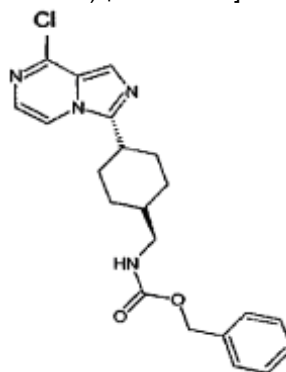
[254] транс-4-(амінометил)циклогексанкарбонова кислота (10,00г, 0,06361ммоль), в 10% водному розчині NaOH (5,60г в 55мл) був охолоджений до 0°C та оброблений протягом 15 хвилин з енергійним перемішуванням бензилхлорформатом (11мл, 0,076ммоль). Через годину розчин був підкислений (1М HCl (водний)), і білий осад, який утворився, зібраний фільтрацією, був промитий водою та гексаном, потім висушений у вакуумній печі протягом ночі, щоб отримати 17,23г титильної сполуки.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,93-0,99 (m, 2H), 1,38-1,46 (m, 2H), 1,82-1,85 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 3,06 (t,  $J=5,6$ Гц, 2H), 4,83 (m, 1H), 5,09 (осад, 2H), 7,31-7,36 (m, 5H). MS (ES+):  $m/z$  292 [ $\text{MH}^+$ ].

Бензил[(транс-4-[(3-хлорперазин-2-іл)метил]карбамоіл]циклогексил)метил]карбамат



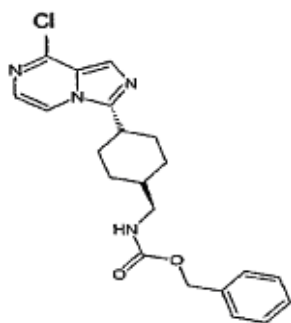
[255] До розчину гідрохлориду С-(3-хлорперазин-2-іл) метиламіну (0,100г, 0,533ммоль) в DCM (1,35мл) був доданий гідрохлорид N-(3-диметиламінпропіл)-N'-етилкарбо-діміду (0,16г, 0,83ммоль), N,N-диізопропілетиламін (0,14мл, 0,83ммоль), 1-гідроксибензотриазол (0,075г, 0,56ммоль) та транс-4-([[(бензилокси)карбоніл]аміно]метил)циклогексанкарбонова кислота (0,21г, 0,70ммоль). Суміш перемішувалася за кімнатної температури протягом ночі, потім була розведена DCM, промита насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (водний) та сольовим розчином, потім висушена над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , і розчинник був вилучений у вакуумі. Залишок, отриманий таким чином, був прохроматографований на силікагелі, елюція EtOAc/гексаном (1:1), щоб отримати 0,173г титильної сполуки.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,00-1,03 (m, 2H), 1,45-1,51 (m, 2H), 1,83-1,89 (m, 2H), 1,99-2,03 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 3,05-3,12 (m, 3H), 4,68 (d,  $J=4,4$ Гц, 2H), 4,79 (bs, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,79 (bs, 1H), 7,31-7,37 (m, 5H), 8,33 (d,  $J=2,8$ Гц, 1H), 8,46 (d,  $J=2,8$ Гц, 1H). MS (ES+):  $m/z$  417,14 [ $\text{MH}^+$ ].

Бензил [(транс-4-(8-хлорімідазо[1,5- $\alpha$ ]-піразин-3-іл)циклогексил)метил]карбамат



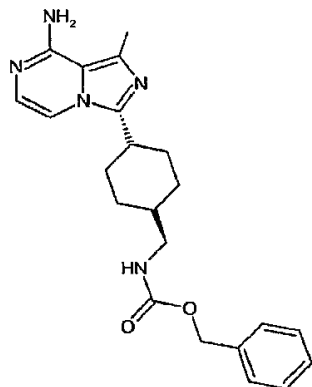
[256] До суспензії бензил[(транс-4-[(3-хлорперазин-2-іл)метил]карбамоіл]циклогексил)метил]карбамату (0,100г, 0,220ммоль) в EtOAc (0,9мл) та DMF (0,068мл) при 0°C був повільно доданий  $\text{POCl}_3$  (0,082мл, 0,88ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом години, суміш була охолоджена до 0°C, і був доданий твердий  $\text{NaHCO}_3$ . Після наступних 10хв. при 0°C та 20хв. за кімнатної температури суміш була повторно охолоджена до 0°C, і була додана вода (20мл). Реакційна суміш була проекстрагована EtOAc (3×20мл), і екстракти були промиті водою (2×30мл) та сольовим розчином (30мл) і потім висушені над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та сконцентровані у вакуумі, щоб отримати 0,096г титильної сполуки.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,15-1,19 (m, 2H), 1,76-1,87 (m, 3H), 1,93-2,00 (m, 2H), 2,04-2,08 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 3,15 (t,  $J=6,4$ Гц, 2H), 4,84 (bs, 1H), 5,09 (s, 2H), 7,31-7,40 (m, 6H), 7,61 (d,  $J=4,8$ Гц, 1H), 7,79 (s, 1H).

Бензил[(транс-4-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5- $\alpha$ ]-піразин-3-іл)циклогексил)метил]карбамат



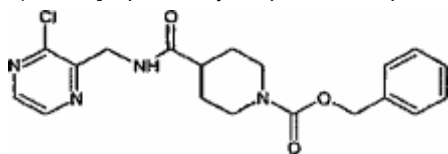
[257] До розчину бензил[[транс-4-(8-хлорімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)циклогексил]метил]карбамату (1,49г, 0,00374моль) в DMF (0,6мл) був доданий NIS (1,0г, 0,0045моль). Реакційну суміш перемішували при 55°C протягом ночі, потім розбавляли EtOAc (20мл), промивали водою (2×40мл) та сольовим розчином (20мл), потім висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Сира суміш, ізольована таким чином, була прохроматографована на силікагелі, елюція гексаном → гексаном: EtOAc 1:1, щоб отримати 1,7г титильної сполуки. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 525,01 [M<sup>+</sup>].

Бензил[[транс-4-(8-аміно-1-йодімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)циклогексил]метил]карбамат



[258] Розчин бензил[[транс-4-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)циклогексил]метил]карбамату (1,70г, 0,00324моль) в IPA (30мл) був охолоджений до -78°C, оброблений потоком газоподібного аміаку протягом 3хв. і потім нагрівався при 110°C у посудині Парра протягом ночі. Розчин був сконцентрований у вакуумі, і залишок був промитий водою, щоб отримати 1,37г бажаного продукту. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =1,08-1,17 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,91-1,94 (m, 2H), 2,00-2,04 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,13 (t, J=6,4Гц, 2H), 4,86 (bs, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,76 (bs, 2H), 7,00 (d, J=5,2Гц, 1H), 7,22 (d, J=5,2Гц, 1H), 7,31-7,37 (m, 5H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 5,7,36 [M<sup>+</sup>].

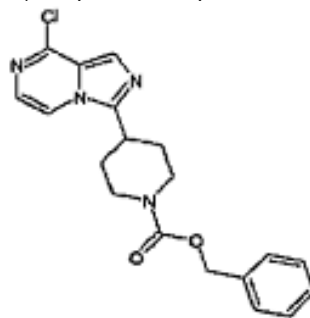
Бензил 4-(((3-хлорпіразин-2-іл)метил]карбамоіл)піперидин-1-карбоксилат



[259] Розчин біс-гідрохлориду C-(3-

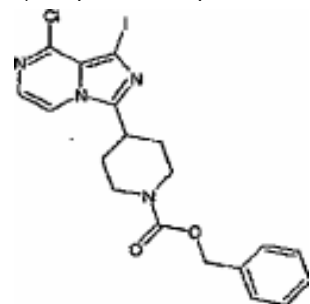
хлорпіразин-2-іл) метиламіну (2,00г, 0,0107моль) та N,N-диізопропілетиламіну (2,2г, 0,017моль) в DCM (27,0мл) був оброблений гідрохлоридом N-(3-диметиламінпропіл)-N'-етилкарбодііміду (3,2г, 0,017моль), 1-гідроксибензотриазолу (1,5г, 0,011моль) та 1-[(бензилокси)карбоніл]-4-піперидин карбонової кислоти (3,8г, 0,014моль). Суміш перемішувалася за кімнатної температури протягом ночі, потім була розведена DCM (30мл), промита насиченим NaHCO<sub>3</sub> (20мл) та сольовим розчином (20мл), потім висушена над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і сконцентрована у вакуумі. Сирий матеріал, отриманий таким чином, був прохроматографований на силікагелі, елюція EtOAc: гексаном 1:1, даючи 3,38г титильної сполуки. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,68-1,78 (m, 2H), 1,91-1,94 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,89-2,92 (m, 2H), 4,24-4,26 (m, 2H), 4,70 (d, J=4,8Гц, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,85 (bs, 1H), 7,30-7,37 (m, 5H), 8,34 (d, J=2,8Гц, 1H), 8,45 (d, J=2,8Гц, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 389,17 [M<sup>+</sup>].

Бензил-4-(8-хлорімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)піперидин-1-карбоксилат



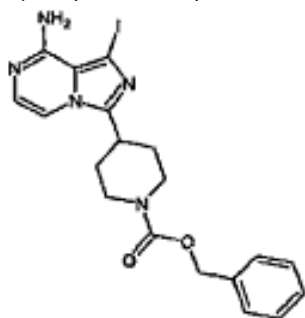
[260] До суспензії бензил-4-(((3-хлорпіразин-2-іл)метил]карбамоіл)піперидин-1-карбоксилату (0,100г, 0,220ммоль) в EtOAc (0,9мл) та DMF (0,068мл) при 0°C повільно додавався POCl<sub>3</sub> (0,082мл, 0,88ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом години суміш була охолоджена до 0°C, потім оброблена твердим NaHCO<sub>3</sub>. Суміш перемішувалася протягом 20хв. за кімнатної температури, розведена водою та проекстрагована EtOAc (3×20мл). Об'єднані екстракти були промиті водою (2×30мл) та сольовим розчином (30мл), потім висушені над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, і сконцентровані у вакуумі, щоб привести до 2,07г бажаного продукту. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,98-2,04 (m, 4H), 3,03-3,20 (m, 3H), 4,30-4,33 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,33 (d, J=5,2Гц, 1H), 7,35-7,38 (m, 5H), 7,26 (d, J=4,4Гц, 1H), 7,79 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 371,22 [M<sup>+</sup>].

Бензил-4-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)піперидин-1-карбоксилат



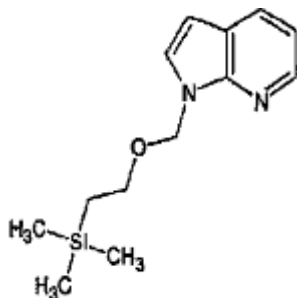
[261] До розчину бензил-4-(8-хлорімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)піперидин-1-карбоксилату (1,31г, 0,00354моль) в DMF (0,6мл) був доданий NIS (1,6г, 0,0071моль). Реакційна суміш була залишена при перемішуванні при 55°C протягом 20год., потім суміш була розведена EtOAc (20мл), промита водою (2×40мл) та сольовим розчином, потім висушена над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і сконцентрована у вакуумі. Сира реакційна суміш була прохроматографована на силікагелі, елюція гексаном → гексаном:EtOAc 1:1, з утворенням 1,63г бажаного продукту. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,95-2,04 (m, 4H), 3,02-3,15 (m, 3H), 4,29-4,32 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,32 (d, J=5,2Гц, 1H), 7,34-7,37 (m, 5H), 7,66 (d, J=5,2Гц, 1H). MS (ES+): m/z 497,03 [MH<sup>+</sup>].

Бензил 4-(8-аміно-1-йодімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)піперидин-1-карбоксилат



[262] Суміш бензил-4-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-3-іл)піперидин-1-карбоксилату (0,500г, 0,00101моль) в IPA (20мл) була охолоджена при -78°C і оброблена потоком газоподібного аміаку протягом 3хв. Розчин, який утворився, був нагрітий при 110°C у посудині Парра перед концентруванням у вакуумі, суспендуванням в DCM та фільтрацією крізь целіт. Фільтрат був сконцентрований у вакуумі, щоб отримати 0,504г бажаного продукту. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,88-2,02 (m, 2H), 2,99-3,10 (m, 3H), 4,24-4,41 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,03 (bs, 2H), 7,03 (d, J=4,8Гц, 1H), 7,24 (d, J=5,2Гц, 1H), 7,31-7,40 (m, 5H). MS (ES+): m/z 479,33 [MH<sup>+</sup>].

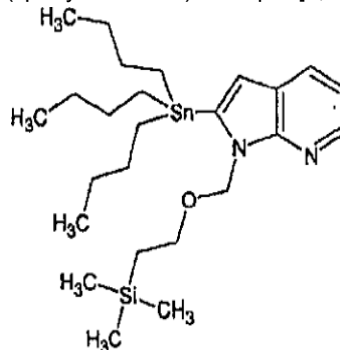
1-(2-триметилсилілетоксиметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин



[263] До розчину гідриду натрію (934мг, 0,0358моль) в DMF (57мл) був доданий краплями під N<sub>2</sub> розчин 1H-пірол[2,3-b]піридину (3,00г, 0,0254моль) в DMF (20мл). Суміш перемішувалася за кімнатної температури протягом 45хв., потім була охолоджена до 0°C і оброблена (по краплям) [2-(триметилсиліл)етокси]метилхлоридом (6,32мл, 0,0357моль). Суміш перемішувалася за кімнатної температури протягом 12год., потім виливалася у воду (10мл), перемішувалася протягом 30хв. та

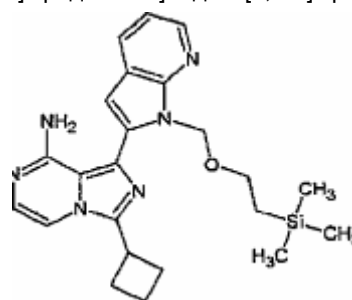
була проекстрагована Et<sub>2</sub>O (4×10мл). Об'єднані екстракти були промиті сольовим розчином (20мл), висушені над сульфатом натрію та сконцентровані у вакуумі, щоб отримати сирий продукт, який був прохроматографований на силікагелі, елюція гексаном → 1:9 Et<sub>2</sub>O: гексан, щоб отримати 6г бажаного продукту.

N-(2-триметилсиліл-1-етоксиметил)-2-(трибутилстаніл)-1H-пірол[2,3-b]піридин



[264] До розчину 1-(2-триметилсилілетоксиметил)-1H-пірол[2,3-b]піридину (500мг, 0,0020129моль) в THF (5мл) при -10°C був доданий 2,0 Mn-BuLi у циклогексані (1,2мл). Після 10 хвилин при -10°C суміш була охолоджена до -20°C, і був доданий трибутилтинхлорид (0,65мл, 0,0024моль). Суміш перемішувалася за кімнатної температури протягом 1год., та була вилита в 5% водний нашатирний спирт (20мл), проекстрагована EtOAc (3×20мл), і об'єднані екстракти були висушені над безводним MgSO<sub>4</sub> та сконцентровані у вакуумі. Матеріал, отриманий таким чином, був прохроматографований на силікагелі, елюція 1:9 EtOAc:гексаном, щоб отримати 0,7г титульної сполуки. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400МГц)  $\delta$  0,01 (s, 9H), 0,10 (s, 2H), 0,92 - 0,94 (m, 9H), 1,14 - 1,27 (m, 6H), 1,37-1,46 (m, 6H), 1,60 - 1,72 (m, 6H), 3,48 - 3,52 (m, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,16 - 7,19 (m, 1H), 8,02 (dd, J=1,6, 7,6Гц, 1H) та 8,31 (dd, J=1,6, 4,4Гц, 1H).

3-циклобутил-1-[1-(2-триметилсилілетоксиметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-2-іл]імідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-8-амін

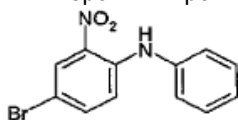


[265] Суміш N-(2-триметилсиліл-1-етоксиметил)-2-(трибутилстаніл)-1H-пірол[2,3-b]піридину (110мг, 0,20ммоль), 3-циклобутил-1-йодімідазо[1,5- $\alpha$ ]піразин-8-аміну (50мг, 0,1592ммоль) та біс(трифенілфосфін)палладій(II)хлориду (10мг, 0,02ммоль) в етанолі (2мл) нагрівалась зі зворотним холодильником протягом 48год. Суміш була потім охолоджена до кімнатної температури, про-



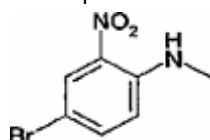
фільтрована крізь целіт та сконцентрована у вакуумі. Залишок, отриманий таким чином, був прохроматографований на силікагелі, елюція гексаном :EtOAc, щоб отримати 17,2мг титильної сполуки.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$  0,22 (залишок, 9H), 0,70 (t, 2H), 1,87 - 2,19 (m, 2H), 2,49 - 2,64 (m, 4H), 3,37 (t, 2H), 3,81 - 3,86 (m, 1H), 5,51 (bs, 2H), 6,07 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10 - 7,16 (m, 3H), 7,93 (dd,  $J=1,6$ , 8,0Гц, 1H) та 8,41 (dd,  $J=1,6$ , 4,8Гц, 1H). MS (ES+):  $m/z$ : 435,21 [ $\text{MH}^+$ ].

4-бром-2-нітро-N-феніланілін



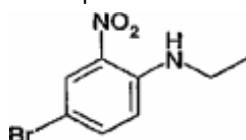
[266] Суміш 1-бром-4-фтор-3-нітробензолу (2270мг, 10,01ммоль), аніліну (3мл) та DMF (20мл) була нагріта при 100°C під атмосферою азоту протягом 7год. Суміш була потім сконцентрована у вакуумі, і залишок був розтертий на порошок з гептаном (30мл), щоб дати бажаний продукт.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$ =7,11 (d, 1H,  $J=9,2$ Гц), 7,25-7,29 (m, 3H), 7,40-7,45 (m, 3H), 8,35 (d, 1H,  $J=2,4$ Гц) та 9,45 (bs, 1H).

4-бром-N-метил-2-нітроанілін



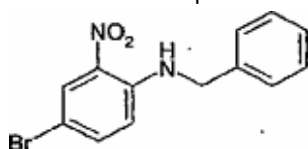
[267] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для N-феніланіліну.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$ =3,02 (d, 3H,  $J=5,2$ Гц), 6,76 (d, 1H,  $J=9,6$ Гц), 7,51 - 7,54 (m, 1H), 8,02 (bs, 1H) та 8,32 (d, 1H,  $J=2,8$ Гц). MS (ES+):  $m/z$  231,05 та 233,08 [ $\text{MH}^+$ ].

4-бром-N-етил-2-нітроанілін



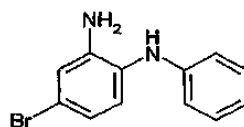
[268] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для N-феніланіліну.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$ =1,37 (t, 3H,  $J=7,2$ Гц), 3,31-3,37 (m, 2H), 6,76 (d, 1H,  $J=8,8$ Гц), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,95 (bs, 1H) та 8,31 (d, 1H,  $J=2,4$ Гц). MS (ES+):  $m/z$  245,07 та 247,11 [ $\text{MH}^+$ ].

N-бензил-4-бром-2-азотанілін



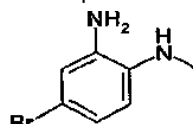
[269] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 4-бром-2-нітро-N-феніланіліну.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$ =4,54 (d, 2H,  $J=5,6$ Гц), 6,72 (d, 1H,  $J=9,2$ Гц), 7,30 - 7,40 (m, 5H), 7,44 (ddd, 1H,  $J=0,4$  та 2,4 і 9,2Гц), 8,34 (d, 1H,  $J=2,4$ Гц) та 8,41 (bs, 1H). MS (ES+):  $m/z$  245,07 та 247,11 [ $\text{MH}^+$ ].

4-бром-N<sup>1</sup>-фенілбензол-1,2-діамін



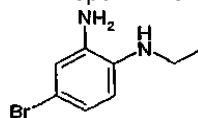
[270] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 4-бром-2-нітро-N-феніланіліну.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ =3,80 (brs, 2H), 5,07 (br, s, 1H), 6,70-6,75 (m, 2H), 6,82-6,86 (m, 2H), 6,93 (d, 1H,  $J=2,4$ Гц), 6,97 (d, 1H,  $J=8,0$ Гц) та 7,17-7,24 (m, 2H). MS (ES+):  $m/z$  263,17 та 265,20 [ $\text{MH}^+$ ].

4-бром-N<sup>1</sup>-метилбензол-1,2-діамін



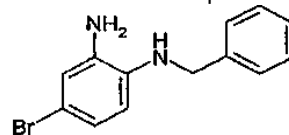
[271] Суспензія 4-бром-N-метил-2-нітроаніліну (5328мг, 22,04ммоль) в EtOH (100мл) була оброблена  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (25,61г, 110,2ммоль), і отримана в результаті суміш нагрівалася за температури 70°C в атмосфері азоту протягом 5год. Реакційна суміш потім була охолоджена до кімнатної температури та оброблена крижаною водою (50мл), а потім водним розчином NaOH (4 N) до pH>8. Ця лужна суміш потім була проекстрагована EtOAc (3×150мл), і об'єднані екстракти промивалися сольовим розчином (3×100мл), висушувалися над  $\text{MgSO}_4$  та концентрувалися у вакуумі для отримання титильної сполуки.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm=2,68 (s, 3H), 4,74 (brs, 3H), 6,27 (d, 1H,  $J=8,4$ Гц), 6,61 (dd, 1H,  $J=2,0$  & 8,4Гц) та 6,66 (d, 1H,  $J=2,0$ Гц). MS (ES+):  $m/z$  201,10 та 203,12 [ $\text{MH}^+$ ].

4-бром-N<sup>1</sup>-етилбензол-1,2-діамін



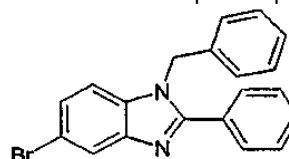
[272] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 4-бром-N<sup>1</sup>-метилбензол-1,2-діаміну.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm=1,19 (t, 3H,  $J=6,8$ Гц), 3,01 (quartet, 2H,  $J=6,8$ Гц), 4,46 (brs, 1H), 4,81 (brs, 2H), 6,30 (d, 1H,  $J=8,4$ Гц), 6,58 (dd, 1H,  $J=2,4$  & 8,4Гц) та 6,66 (d, 1H,  $J=2,0$ Гц). MS (ES+):  $m/z$  215,07 та 217,16 [ $\text{MH}^+$ ].

N<sup>1</sup>-бензил-4-бромбензол-1,2-діамін



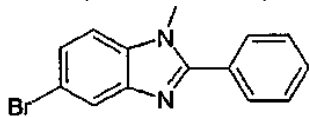
[273] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 4-бром-N<sup>1</sup>-метилбензол-1,2-діаміну.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm=3,39 (brs, 2H), 3,61 (brs, 1H), 4,28 (s, 2H), 6,51 (d, 1H,  $J=8,4$ Гц), 6,85-6,89 (m, 2H) та 7,27-7,38 (m, 5H). MS (ES+):  $m/z$  277,20 та 279,20 [ $\text{MH}^+$ ].

1-бензил-5-бром-2-феніл-1H-бензимидазол



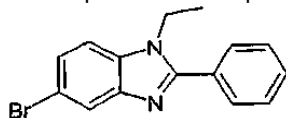
[274] p-TsOH·H<sub>2</sub>O (311,7мг, 1,606ммоль) був доданий до розчину N<sup>1</sup>-бензил-4-бромбензол-1,2-діаміну (4451мг, 16,06ммоль) та триметилортобестоату (3096мкл, 17,66ммоль) в DCM (50мл) і отримана в результаті суміш перемішувалася за кімнатної температури в атмосфері азоту протягом 40год. Реакційна суміш потім була сконцентрована у вакуумі для утворення жовтої твердої речовини, розтертої на порошок з допомогою розчину 40% MeOH/вода (375мл), профільтрованого, очищеного двічі за допомогою насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub> (20мл)+H<sub>2</sub>O (80мл) та 40% MeOH/H<sub>2</sub>O (2×50мл), і висушеного для отримання титульної сполуки. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm=5,44 (s, 2H), 7,05-7,08 (m, 3H), 7,30-7,36 (m, 4H), 7,44-7,50 (m, 3H), 7,66-7,68 (m, 2H) та 7,99 (dd, 1H, J=0,4 & 1,6Гц). MS(ES<sup>+</sup>): m/z 363,20 та 365,26 [MH<sup>+</sup>].

5-бром-1-метил-2-феніл-1H-бензимидазол



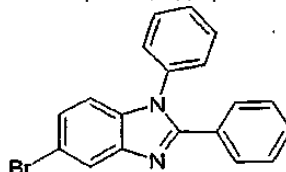
[275] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 1-бензил-5-бром-2-феніл-1H-бензимидазол. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm=3,86 (s, 3H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H, J=2,0 & 8,4Гц), 7,53-7,56 (m, 3H), 7,74-7,76 (m, 2H) та 7,95 (dd, 1H, J=0,4 & 1,6Гц). MS(ES<sup>+</sup>): m/z 287,18 та 289,14 [MH<sup>+</sup>].

5-бром-1-етил-2-феніл-1H-бензимидазол



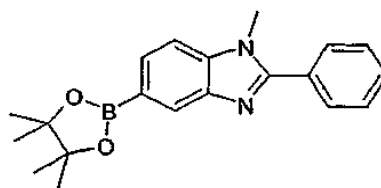
[276] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 1-бензил-5-бром-2-феніл-1H-бензимидазолу. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm=1,46 (t, 3H, J=7,2Гц), 4,27 (quartet, 2H, J=7,2Гц), 7,27 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H, J=0,4 & 8,8Гц), 7,42 (dd, 1H, J=1,6 & 8,8Гц), 7,53-7,55 (m, 3H), 7,70-7,72 (m, 2H) та 7,96 (dd, 1H, J=0,4 & 1,6Гц). MS(ES<sup>+</sup>): m/z 301,18 та 303,11 [MH<sup>+</sup>].

5-бром-1,2-дифеніл-1H-бензимидазол



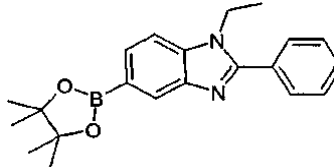
[277] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 1-бензил-5-бром-2-феніл-1H-бензимидазолу. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ=7,11 (dd, 1H, J=0,4 & 8,4Гц), 7,27-7,39 (m, 6H), 7,48-7,56 (m, 5H) та 8,01 (dd, 1H, J=0,4 & 1,6Гц). MS(ES<sup>+</sup>): m/z 349,20 та 351,22 [MH<sup>+</sup>].

1-метил-2-феніл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діоксaborолан-2-іл)-1H-бензимидазол



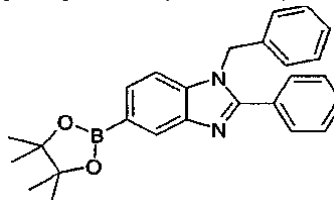
[278] Суміш 5-бром-1-метил-2-феніл-1H-бензимидазолу (616мг, 2,14ммоль), комплексу [1,1'-біс-(дифенілфосфін)фероцен] дихлорпалладію (II) з дихлорметаном (1:1) (52,6мг, 0,0644ммоль), біс-(пінаколат)диборону (667мг, 2,57ммоль), 1,1-біс-(дифенілфосфін)фероцену (36,8мг, 0,0644ммоль) та AcOK (638мг, 6,44ммоль) в 1,4-діоксані (10мл) продувалася N<sub>2</sub> протягом 5хв., і потім була нагріта за температури 100°C в атмосфері азоту протягом 16год. Ця суміш потім була оброблена насиченим розчином NH<sub>4</sub>C1 (20мл), проекстрагована EtOAc (3×20мл), і об'єднані екстракти були потім промиті сольовим розчином (3×20мл), висушені над MgO<sub>4</sub> та сконцентровані у вакуумі, щоб одержати сирий продукт, який був очищений хроматографією на силікагелі з елюцією 30% (250мл) та 40% (250мл) EtOAc/гептаном з утворенням білої твердої речовини, яка була подрібнена з 50% EtOAc/гептаном (10мл) для одержання титульної сполуки. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,38 (s, 12H), 3,86 (s, 3H), 7,39 (dd, 1H, J=1,2 & 8,0Гц), 7,50-7,55 (m, 3H), 7,76-7,79 (m, 3H) та 8,29 (d, 1H, J=0,8Гц). MS(ES<sup>+</sup>): m/z 335,29 (100) [MH<sup>+</sup>].

1-етил-2-феніл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діоксaborолан-2-іл)-1H-бензимидазол



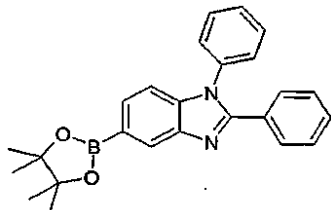
[279] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 1-метил-2-феніл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діоксaborолан-2-іл)-1H-бензимидазолу. <sup>1</sup>H NMR(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm=1,38 (s, 12H), 1,45 (t, 3H, J=7,2Гц), 4,28 (quartet, 2H, J=7,2Гц), 7,42 (dd, 1H, J=0,8 & 8,0Гц), 7,51- 7,54 (m, 3H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,77 (dd, 1H, J=0,8 & 8,0Гц) та 8,31 (s, 1H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z 349,33 [MH<sup>+</sup>].

1-бензил-2-феніл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діоксaborолан-2-іл)-1H-бензимидазол



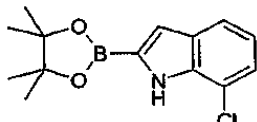
[280] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 1-метил-2-феніл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діоксaborолан-2-іл)-1H-бензимидазолу. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm=1,36 (s, 12H), 5,45 (s, 2H), 7,05-7,08 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H, J=0,8 & 8,0Гц), 7,26-7,31 (m, 3H), 7,44-7,48 (m, 3H), 7,66-7,71 (m, 3H) та 8,36 (m, 1H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z 411,42 [MH<sup>+</sup>].

1,2-дифеніл-5-(4,4,5,5-тетраметил-  
[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-бензімідазол



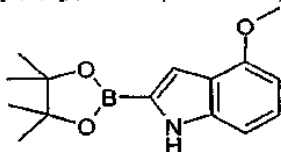
[281] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 1-метил-2-феніл-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-бензімідазолу.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm=1,38 (s, 12H), 7,22 (dd, 1H,  $J=0,8$  & 8,0Гц), 7,29-7,35 (m, 5H), 7,47-7,50 (m, 3H), 7,55-7,57 (m, 2H) та 7,71 (dd, 1H,  $J=0,8$  & 8,0Гц), 8,38 (m, 1H). MS(ES+):  $m/z$  397,43 [MH+].

7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-  
[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індол



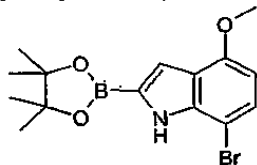
[282] 3 колби, яка містить  $\text{Ir}(\text{Ome})_2(\text{COD})_2$  [Inorganic Syntheses (1985), 23, 126] (850мг, 0,0013моль), 4,4'-ди-трет-бутил-[2,2']біпіридиніл (686мг, 0,00256моль) та 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолан (15,2г, 0,0600моль) було вилучено повітря, а потім вона була заповнена  $\text{Ar}$  (3х), потім був доданий безводний DME (400мл, 3моль) і розчин 7-хлор-1Н-індолу (0,086моль) в DME (10мл). Отримана уміш була перемішана під  $\text{Ar}$  протягом 16год., потім сконцентрована та прохроматографована на силікагелі з елюцією 10%  $\text{EtOAc}$ /гептан, для утворення бажаного воскоподібної речовини з виходом 96%.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,39 (s, 12H), 7,04 (t,  $J=7,71$ Гц, 1H), 7,15 (d,  $J=2,27$ Гц, 1H), 7,21-7,30 (m, 1H), 7,58 (d,  $J=8,08$ Гц, 1H) та 8,72 (br. s., 1H).

4-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-  
[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індол



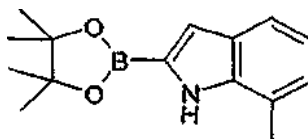
[283] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індолу, з використанням 4-метокси-1Н-індолу.

7-бром-4-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-  
[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індол



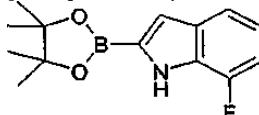
[284] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індолу, з використанням 7-бром-4-метокси-1Н-індолу.

7-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-  
[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індол



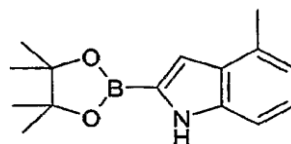
[285] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індолу, з використанням 7-метил-1Н-індолу.

7-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-  
[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індол



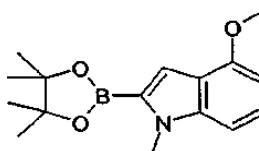
[286] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індолу, з використанням 7-фтор-1Н-індолу.

4-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-  
[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індол



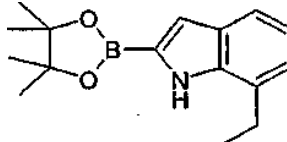
[287] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індолу, з використанням 4-метил-1Н-індолу.

4-метокси-1-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-  
[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індол



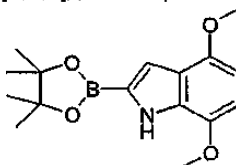
[288] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індолу, з використанням 4-метокси-1-метил-1Н-індолу.

7-етил-2-(4,4,5,5-тетраметил-  
[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індол



[289] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індолу, з використанням 7-етил-1Н-індолу.

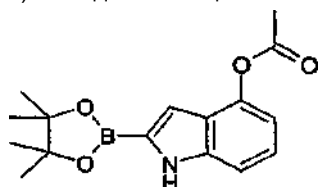
4,7-диметокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-  
[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індол



[290] Отриманий відповідно до процедури,

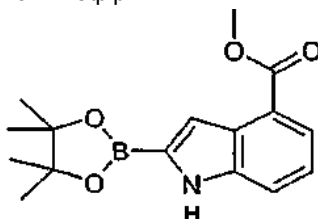
аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індолу, з використанням 4,7-диметокси-1Н-індолу.

2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індол-4-іл-ацетат



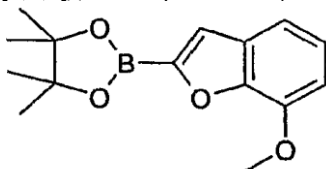
[291] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індолу, з використанням 1Н-індол-4-іл-ацетату.

2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індол-4-карбонова кислота, складний метиловий ефір



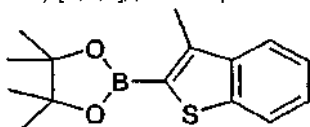
[292] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індолу, з використанням метилового ефіру 1Н-індол-4-карбонової кислоти.

7-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензофуран



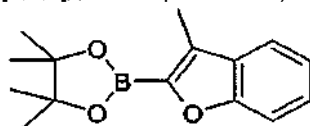
[293] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індолу, з використанням 7-метокси-бензофурану.

4,4,5,5-тетраметил-2-(3-метил-бензо[*b*]тіофен-2-іл)-[1,3,2]діоксаборолан



[294] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індолу, з використанням 3-метилбензо[*b*]тіофену.

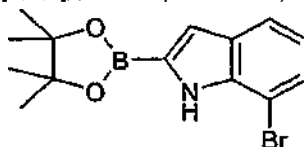
3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензофуран



[295] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індолу, з

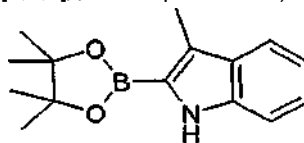
використанням 3-метилбензо-фурану.

7-бром-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індол



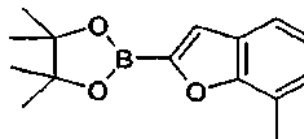
[296] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індолу, з використанням 7-бром-1Н-індолу.

3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індол



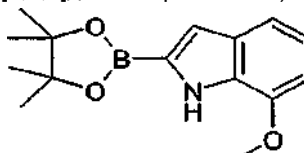
[297] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індолу, з використанням 3-метил-1Н-індолу.

7-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензофуран



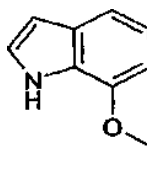
[298] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індолу, з використанням 7-метил-бензофурану.

7-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індол



[299] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індолу, з використанням 7-метокси-1Н-індолу.

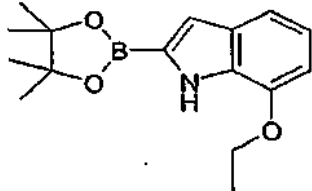
7-етокси-1Н-індол



[300] До розчину 1Н-індол-7-олу (500мг, 3,75ммоль), який перемішується в ацетоні (10мл) за кімнатної температури був доданий карбонат калію (3,11г, 22,5ммоль), а потім йодетан (0,45мл, 5,63ммоль). Потім суміш перемішувалася за кімнатної температури протягом 16 годин, потім розчинник був вилучений під зниженим тиском. Неочищений продукт, отриманий таким чином, був очищений за допомогою хроматографії на силікагелі для одержання 7-етокси-1Н-індолу: <sup>1</sup>H NMR

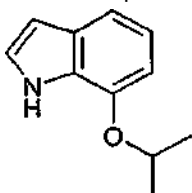
(400МГц, MeOD)  $\delta$  ppm 1,51 (t,  $J=6,95$ Гц, 3H), 4,22 (q,  $J=6,91$ Гц, 2H), 6,42 (d,  $J=3,03$ Гц, 1H), 6,63 (d,  $J=7,58$ Гц, 1H), 6,92 (t,  $J=7,83$ Гц, 1H), 7,04-7,23 (m, 2H); MS (ES+):  $m/z$  162,20 (MH+).

7-етокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-індол



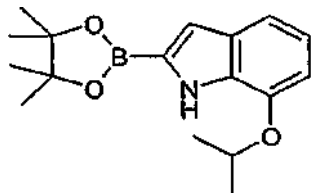
[301] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діокса боролан-2-іл)-1H-індолу, з використанням 7-етокси-1H-індолу.

7-ізопорокси-1H-індол



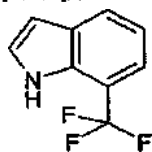
[302] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-етокси-1H-індолу, з використанням 2-йодпропану.

7-ізопорокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-індол



[303] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-індолу, з використанням 7-ізопорокси-1H-індолу.

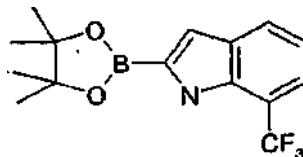
7-трифторметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-індол



[304] До перемішаної суміші 7-трифторметил-1H-індол-2,3-діону (116мг) у тетрагідрофурані (5,00мл), був доданий ефірат трифтористого бору (0,205мл, 1,62ммоль), а потім боргідрид натрію (71,4мг, 1,88ммоль). Отримана суміш перемішувалася за температури -20°C протягом 2 годин, потім до неї було додано воду (1мл), і суміш перемішувалася за температури 0°C протягом 10хв. Розчин був підкислений до pH=1 з 2N HCl, підігрітий до кімнатної температури, та перемішувався за кімнатної температури протягом 20хв. перед екстракцією EtOAc. Екстракти були висушені над сульфатом магнію, сконцентровані у вакуумі, і осад очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з елюцією гексаном для одержання 7-трифтор-1H-індолу.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

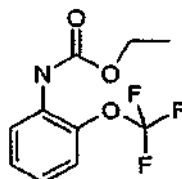
ppm 6,63-6,68 (1H, m), 7,20 (1H, t,  $J=7,71$ Гц), 7,30-7,35 (1H, m), 7,47 (1H, d,  $J=7,33$ Гц), 7,83 (1H, d,  $J=8,08$ Гц), та 8,56 (1H, br. s.).

7-трифторметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-індол



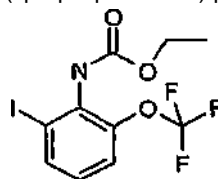
[305] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діокса боролан-2-іл)-1H-індолу, з використанням 7-трифторметил-1H-індолу.

Етил N-[2(трифторметокси)феніл]карбамат



[306] Етилхлорформат (4,4мл, 0,046моль) був доданий до суміші 2-(трифторметокси)аніліну (8,25г, 0,0466моль), карбонату натрію (15г, 0,14моль), 1,4-діоксану (70мл) та води (70мл) за температури 0°C, і реакційна суміш перемішувалася за кімнатної температури протягом ночі. Потім реакційна суміш була промита ефіром, підкислена (pH3), і продукт був екстрагований EtOAc (3×40мл). Об'єднані екстракти були промиті водою (40мл) та сольовим розчином (40мл), висушені над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , і розчинник був вилучений у вакуумі для одержання необхідного продукту з виходом 84%.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 51,33 (t,  $J=5,2$ Гц, 3H), 4,25 (q,  $J=6,8$ Гц, 2H), 6,91 (br, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,28 (m, 1H) та 8,2 (m, 1H). MS (ES+):  $m/z$  250,12 [MH+].

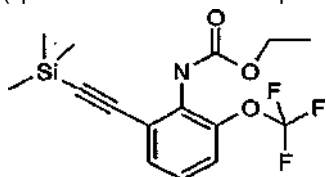
Етил[2-йодо-6-(трифторметокси)феніл]карбамат



[307] 1,4М розчин втор-бутиллітію у циклогексані (3,0мл) був доданий по краплях до розчину етил-N-[2-(трифторметокси)феніл]карбамата (0,5000г, 0,002006моль) у тетрагідрофурані (9мл) за температури -70°C. Після перемішування протягом 1 години розчин йоду (0,51г, 0,002моль) у тетрагідрофурані (1,0мл) був доданий по краплях за температури -70°C. Перемішування тривало протягом ще 1 години, а потім реакція була зупинена насиченим розчином хлористого амонію. Була додана вода (50мл), і суміш екстрагували діетиловим ефіром (3×40мл). Об'єднані органічні фази були промиті 40% розчином мета-бісульфіту натрію, водою та сольовим розчином, потім висушені над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , і розчинник був вилучений у вакуумі для одержання необхідного продукту з виходом 73%.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 51,29-1,36 (m, 3H), 4,21-4,28 (m, 2H), 6,21 (br, 1H), 7,05 (t,

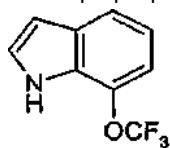
$J=8,0\text{Гц}$ , 1H), 7,30 (m, 1H) та 7,80 (dd,  $J=6,8$ , 1,2Гц, 1H), MS (ES+):  $m/z$  375,78 [MH+].

етил[2-трифторметокси-6-(триметилсиланілетинілфеніл)] карбамат



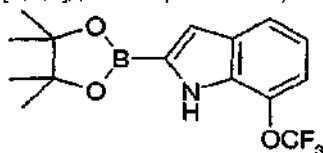
[308] Суміш  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (83мг, 0,00012моль) та йодиду міді (I) (23мг, 0,00012моль) у триетиламіні (44мл, 0,32моль) підігрівалася за температури  $40^\circ\text{C}$  протягом 20хв., потім була охолоджена до кімнатної температури, після чого був доданий етил[2-йод-6(трифторметокси)феніл]карбамат (4,50г, 0,0120моль). Суміш перемішувалася за кімнатної температури протягом 30хв., потім був доданий (триметилсиліл)ацетилен (1,6мл, 0,011моль), і суміш перемішували протягом наступних 2 годин. Розчинник був вилучений у вакуумі, і осад був розподілений між водою та диетиловим ефіром (60мл кожного). Органічна фракція була промита 1N HCl та сольовим розчином, потім висушена над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , а потім розчинник був вилучений у вакуумі. Суміш була прохроматографована на силікагелі з елюцією 20% EtOAc/гексан для одержання необхідного продукту з виходом 80%. MS (ES+):  $m/z$  345,99 [MH+].

7-трифторметокси-1H-індол



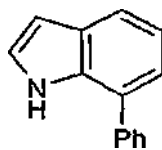
[309] Етоксид натрію (0,65мл, 0,0017моль, 2,6M) був доданий до розчину етил[2-трифторметокси-6-(триметилсиланіл етинілфеніл)]карбамату в EtOH (5,0мл), і суміш перемішували за температури  $72^\circ\text{C}$  протягом 14 годин. Розчинник потім був вилучений під зниженим тиском, і осад був розподілений між диетиловим ефіром та водою (30мл кожний). Ефір був промитий сольовим розчином і висушений над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , що дало необхідну речовину з виходом 59%.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,60-6,61 (m, 1H), 7,07-7,09 (m, 2H), 7,25 (d,  $J=5,6\text{Гц}$ , 1H), 7,55-7,57 (m, 1H) та 8,42 (br, 1H), MS (ES+):  $m/z$  202,18 [MH+].

7-трифторметокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діоксаборолан-2-іл)-1H-індол



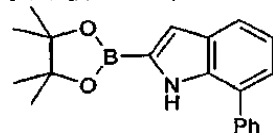
[310] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діоксаборолан-2-іл)-1H-індолу, з використанням 7-трифторметокси-1H-індолу.

7-феніл-1H-індол



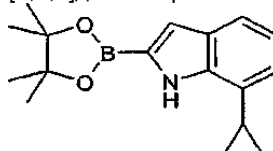
[311] До суспензії 7-бром-1H-індолу (196мг, 0,00100моль) в 1,4-діоксані (4мл) та воді (1мл) були додані фенолборна кислота (146мг, 0,00120моль), карбонат калію (414мг, 0,00300моль) та [1,1'-бі(дифенілфосфо)фероцен]дихлорпалладій(II), разом з дихлорметаном (1:1) (82мг, 0,00010моль). Колба була звільнена від повітря й заповнена азотом, потім суміш трічі підігрівалася за температури  $100^\circ\text{C}$  протягом ночі. Суміш була розведена EtOAc (30мл), промита насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) та сольовим розчином (10мл), потім висушена безводним сульфатом натрію, розчинник був вилучений у вакуумі. Неочищений матеріал був очищений за допомогою хроматографії на силікагелі з елюцією гексаном/EtOAc з утворенням титульної сполуки (180мг, 93%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц):  $\delta$  6,64 (dd,  $J=3,0$ , 2,0Гц, 1H), 7,18-7,26 (m, 3H), 7,41 (t,  $J=7,5\text{Гц}$ , 1H), 7,48-7,57 (m, 2H), 7,61-7,70 (m, 3H) та 8,43 (br s, 1H) ppm. LC-MS (ES+): 194 [MH+].

7-феніл-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діоксаборолан-2-іл)-1H-індол



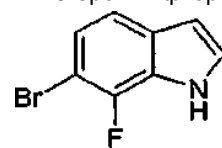
[312] Отриманий відповідно до процедури, аналогічної описаній для 7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діоксаборолан-2-іл)-1H-індолу, з використанням 7-феніл-1H-індолу.

7-циклопропіл-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діоксаборолан-2-іл)-1H-індол



[313] Отриманий відповідно до процедур, описаних вище для 7-феніл-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діоксаборолан-2-іл)-1H-індолу, з використанням циклопропілборної кислоти замість фенолборної кислоти.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц):  $\delta$  0,75-0,82 (m, 2H), 0,95-1,04 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 6,59 (dd,  $J=3,0$ , 2,0Гц, 1H), 6,96 (d,  $J=7,1\text{Гц}$ , 1H), 7,06 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 1H), 7,25 (m, 1H), 7,52 (d,  $J=7,8\text{Гц}$ , 1H) та 8,39 (br s, 1H) ppm. LC-MS (ES, Pos.): 158 [MH+].

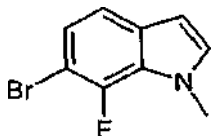
6-бром-7-фтор-1H-індол



[314] До розчину 1-бром-2-фтор-3-нітробензолу (2,5г, 11,3ммоль) у тетрагідрофурані (25мл) за температури  $-50^\circ\text{C}$  був доданий вінілмагнійбромід (34мл, 34ммоль), і ця суміш перемішувалася за температури  $-40^\circ\text{C}$  протягом 1год. Реак-

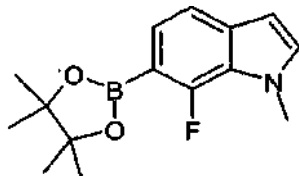
ція була зупинена насиченим розчином хлористого амонію й суміш була проекстрагована етилацетатом. Органічний шар був промитий сольовим розчином, висушений над безводним сульфатом натрію та випаруваний під низьким тиском для одержання гуми, що була очищена колонковою хроматографією на силікагелі з елюцією EtOAc/гексан для одержання чистого 6-бром-7-фтор-1H-індолу.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =6,53-6,62 (m, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,29 (d, J=8,34Гц, 1H) та 8,36 (br. s., 1H); MS (ES+): m/z 214,08 [MH+].

6-бром-7-фтор-1-метил-1H-індол



[315] До розчину 6-бром-7-фтор-1H-індолу (470мг, 2,19ммоль) у тетрагідрофурані (7мл) за температури  $-10^\circ\text{C}$  був доданий гідррид натрію (175мг, 4,39ммоль, 60% дисперсія), і суміш перемішували за температури  $0^\circ\text{C}$  протягом 30хв. Метиліодид був доданий за температури  $0^\circ\text{C}$ , і реакційна суміш нагрівалася до температури  $10^\circ\text{C}$  та перемішувалася протягом 2 годин. Реакція була зупинена насиченим розчином хлористого амонію й суміш була проекстрагована дихлорметаном. Екстракт дихлорметану був промитий сольовим розчином, висушений над безводним сульфатом натрію та випаруваний під низьким тиском. Неочищений продукт був очищений шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з елюцією EtOAc/гексан для одержання 6-бром-7-фтор-1-метил-1H-індолу.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =3,95 (d, J=2,00Гц, 1H), 6,42 (t, J=2,78Гц, 1H), 6,94 (d, J=3,03Гц, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H) та 7,20 (d, J=8,34Гц, 1H); MS (ES+): m/z 228,04 [MH+].

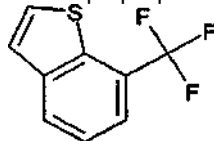
7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діоксаборолан-2-іл)-1H-індол



[316] До суміші 6-бром-7-фтор-1-метил-1H-індолу (420мг, 1,84ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолану (514мг, 2,02ммоль), ацетату калію (542мг, 5,52ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцен]дихлорпалладію (II) з дихлорметаном (комплекс 1:1, 150мг, 0,184ммоль) і 1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцена (102мг, 0,184ммоль) був доданий діоксан (10мл) і суміш була дегазована кип'ятінням з азотом протягом 3хв. Реакційна суміш була нагріта за температури  $100^\circ\text{C}$  протягом доби, потім діоксан був вилучений під низьким тиском, і осад був розчинений у дихлорметані та профільтований для видалення неорганічних речовин. Фільтрат був сконцентрований, і неочищений продукт був очищений за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з елюцією EtOAc/гексаном для одержання чистого 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діоксаборолан-2-іл)-1H-індолу.  $^1\text{H}$  NMR

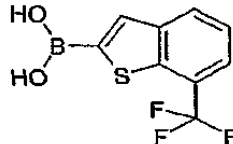
(400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =1,41 (s, 12H), 4,02 (d, J=2,02Гц, 3H), 6,46 (t, J=2,65Гц, 1H), 7,03 (d, J=3,03Гц, 1H) та 7,28-7,47 (m, 2H); MS (ES+): m/z 276,03 [MH+].

7-трифторметил-бензо[6]тіофен



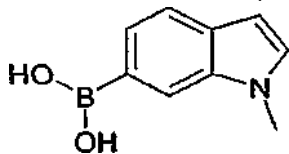
[317] До перемішаного розчину 2-(трифторметил)тіофену (5,000г, 0,028ммоль) в ацетоні (50мл), були додані 2-бром-1,1-діетоксиетан (6,08г, 0,030ммоль) та карбонат калію (7,757г, 0,056ммоль). Отримана суміш потім перемішувалася за температури  $45^\circ\text{C}$  протягом 2 годин перед видаленням розчинника у вакуумі та суспендуванням осаду в EtOAc. Неорганічні солі були відфільтровані, і органічна фаза була сконцентрована для одержання неочищеного продукту, який використовувався на наступному етапі без подальшого очищення. Цей осад був розчинений у толуолі (50мл), і до цього розчину була додана поліфосфорна кислота (10г), і отримана суміш, перемішувалася за температури  $95-100^\circ\text{C}$  протягом 2 годин. Суміші дали охолонути до кімнатної температури, вилили в крижану воду, потім проекстрували EtOAc (3×50мл). Об'єднані екстракти були промиті водним бікарбонатом натрію, а потім сольовим розчином, потім висушені безводним сульфатом натрію та випарувані під низьким тиском для одержання олії. Остання була очищена за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з елюцією гексаном для одержання 7-трифторметил-бензо[6]тіофену.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц, MeOD)  $\delta$  ppm 7,49-7,57 (m, 2H), 7,70 (d, J=7,33Гц, 1H), 7,74 (d, J=5,56Гц, 1H) та 8,10 (d, J=8,08Гц, 1H).

7-трифторметилбензо[b]тіофен-2-борна кислота



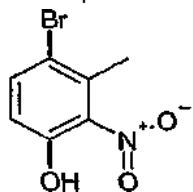
[318] До розчину 7-трифторметил-бензо[6]тіофену (0,52г, 0,0026ммоль) у тетрагідрофурані (30мл) за температури  $-78^\circ\text{C}$  був доданий 2,5 M n-BuLi у гексані (1,4мл). Потім реакційна суміш була повільно нагріта до  $-30^\circ\text{C}$  за 30хв. і перемішувалася за цієї температури протягом 10хв. перед повторним охолодженням до  $-78^\circ\text{C}$  та обробкою триізопропілборатом (0,7255г, 0,0038ммоль). Потім реакційна суміш була повільно нагріта до  $0^\circ\text{C}$ , потім реакція була зупинена насиченим розчином хлористого амонію, і розчинник був вилучений у вакуумі. До осаду був доданий водний гідроксид натрію (10мл, розчин 2N), потім вода (30мл), потім ця суміш була проекстрагована дихлорметаном. Водний розчин був підкислений з використанням розведеної сірчаної кислоти (2N-розчин), профільтований, і осад був висушений у вакуумі для одержання 7-трифторметилбензо[b]тіофен-2-борної кислоти.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц, MeOD)  $\delta$  ppm 7,55 (1H, t, J=7,45Гц), 7,75 (1H, d, J=7,07Гц), 8,02 (1H, s) та 8,17 (1H, d, J=7,83Гц).

## N-метиліндол-6-боронова кислота



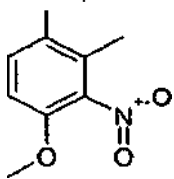
[319] Суміш індол-6-борної кислоти (0,100г, 0,615ммоль), гідриду натрію (0,07г, 20ммоль) та тетрагідрофолієвої кислоти (5мл, 60ммоль) перемішувалася за кімнатної температури протягом 20хв. Потім був доданий метилйодид (100мкл, 20ммоль), і суміш була залишена з перемішуванням за кімнатної температури на 3 години. Реакція була зупинена насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , суміш промита сольовим розчином і висушена над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , потім розчинник був вилучений у вакуумі. Неочищений продукт був очищений за допомогою хроматографії на силікагелі з елюцією 1:9  $\text{EtOAc}$ /гексаном та 1%  $\text{MeOH}$ , з одержанням необхідного продукту.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,99 (s, 3H), 6,58 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,08 (m, 1H) та 8,34 (m, 1H). MS (ES+): m/z 176,15 [MH+].

## 4-бром-3-метил-2-нітрофенол



[320] До розчину 3-метил-2-нітрофенолу (2,0г, 13,06ммоль) в оцтовій кислоті (40мл) був доданий бром (0,70мл, 13,71ммоль), і суміш перемішували за кімнатної температури протягом 5 годин. Реакційна суміш була вилита в крижану воду, і жовтий осад, який утворився, був відфільтрований та промитий водою й був висушений у вакуумі для одержання 4-бром-3-метил-2-нітрофенолу.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =2,61 (s, 3H), 2,62 (s, 5H), 6,92 (d, J=8,84Гц, 1H), 7,66 (d, J=9,09Гц, 1H) та 9,28 (s, 1H); MS (ES+):m/z 215,00 [M-17].

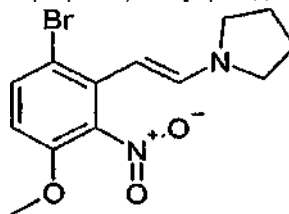
## 1-бром-4-метокси-2-метил-3-нітробензол



[321] До розчину 4-бром-3-метил-2-нітрофенолу (2,200г, 9,48ммоль) в ацетоні (35мл) був доданий карбонат калію (3,276г, 23,70ммоль) та метилйодид (1,47мл, 23,70ммоль), і суміш нагрівалася зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційна суміш була охолоджена до кімнатної температури, профільтрована і фільтрат був випарований при низькому тиску для одержання неочищеного продукту. Очищення неочищеного продукту за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з елюцією  $\text{EtOAc}$ /гексан дало чистий 1-бром-4-метокси-2-метил-3-нітробензол у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =2,33 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,78 (d, J=8,84Гц, 1H) та 7,58 (d, J=8,84Гц, 1H); MS (ES+):

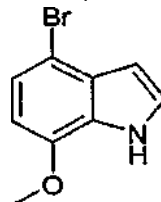
m/z 247,26 [MH+].

## 1-[(E)-2-(6-бром-3-метокси-2-нітрофеніл)вініл]піролідін



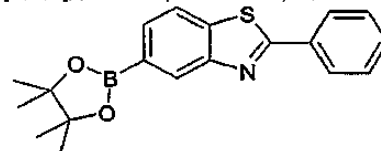
[322] До розчину 1-бром-4-метокси-2-метил-3-нітробензолу (1,400г, 5,68ммоль) та 1,1-диметокси-N,N-диметилметанаміну (0,884мл, 6,657ммоль) у диметилформаміді (10,0мл) був доданий піролідін (0,555мл, 6,656ммоль), і суміш нагрівалася за температури 110°C протягом 4 годин. Диметил-формамід був вилучений, і осад був перекристалізований із суміші дихлорметан:метанол із пропорцією 1:6 для одержання 1-[(E)-2-(6-бром-3-метокси-2-нітрофеніл)вініл]піролідину.

## 4-бром-7-метокси-1H-індол



[323] До розчину 1-[(E)-2-(6-бром-3-метокси-2-нітрофеніл)вініл]піролідину (1,3г, 3,97ммоль) у тетрагідрофурани (6мл) та метанолі (6мл) був доданий нікелевий каталізатор Ренея ( $\approx 500\text{mg}$ ), а потім гідазин (0,19мл). (ЗАСТЕРЕЖЕННЯ: Екзотермічна реакція із сильним газовиділенням). Гідазин (0,19мл) був доданий знову, два рази, через 30хв. та 1год. Реакційна суміш перемішувалася за температури 45°C протягом 2 годин, була профільтрована крізь пластину целіту. Фільтрат був сконцентрований у вакуумі, і осад був очищений за допомогою хроматографії на силікагелі з елюцією  $\text{EtOAc}$ /гексан для одержання чистого 4-бром-7-метокси-1H-індолу.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =3,94 (s, 3H), 6,52 (d, J=8,08Гц, 1H), 6,56 (dd, J=3,16, 2,40Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,08Гц, 1H), 7,22 (t, J=2,78Гц, 1H) та 8,47 (ог. s., 1H); MS (ES+): m/z 226,12 [MH+].

## 2-феніл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діоксaborолан-2-іл)-1,3-бензотіазол



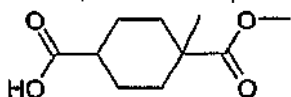
[324] Розчин 2-фенілбензотіазолу (0,500г, 0,00172ммоль), бі(пінаколат)диборону (0,508г, 0,00200ммоль), 1,3-бі(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-ілідену гідрохлориду (0,044г, 0,10ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,019г, 0,086ммоль) та  $\text{AsOK}$  (0,423г, 0,00431ммоль) у безводному тетрагідрофурани (9,78мл, 0,121ммоль), який перемішувався, нагрівався за температури 72°C в атмосфері аргону протягом 29год. Суміш була



профільтрована крізь багат шарову пластину безводного сульфату натрію, силікагелю та целіту, і фільтрат був сконцентрований у вакуумі, та тверді речовини були багаторазово розтерті з гексанами для одержання титульної сполуки.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  ppm=1,39 (s, 12H), 7,49-7,56 (m, 3H), 7,83 (dd, J=8,08, 1,01Гц, 1H), 7,92 (d, J=7,33Гц, 1H), 8,12-8,18 (m, 2H) та 8,60 (s, 1H); MS (ES+): m/z 337,91 [MH+].

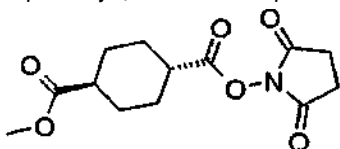
4-(карбометоксил)-4-

метилциклогексанкарбонова кислота



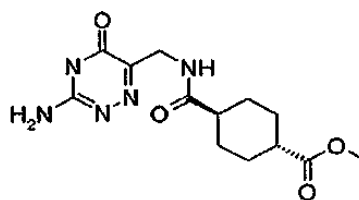
[325] N,N'-диізопропіламін (1,18мл, 8,35ммоль) був доданий краплинним шляхом до 2 М розчину "бутиллітію" (4,18мл, 8,4ммоль) за температури -78°C в атмосфері азоту. Через 15хв. за цієї температури розчин нагрівся, і його температура була 0°C протягом 15хв. перед повторним охолодженням до -78°C та обробкою розчином 4-(карбометоксил)циклогексанкарбонової кислоти (0,62г, 3,34ммоль) у тетрагідрофурані (8мл). Через 30хв. йодометан (0,31мл, 5ммоль) був доданий краплинним шляхом, та суміші дали нагрітися до кімнатної температури на 2 години. Суміш була охолоджена до 0°C, реакція була зупинена 2N HCl (10мл), потім суміш була проекстрагована EtOAc (2x10мл), промита сольовим розчином (3x15мл), і висушена над безводним сульфатом магнію. Концентрація комбінованих органічних екстрактів дала жовту тверду речовину. NMR (CDCl<sub>3</sub>) разом із сирим необхідним продуктом.

Метил транс-4-((2,5-діоксопіродилін-1-іл)окси)карбоніл} циклогексанкарбоксилат



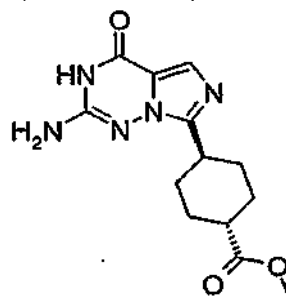
[326] До розчину N-гідроксисукциніміду (6,18г, 0,0537ммоль) та транс-4-(карбометоксил)циклогексанкарбонової кислоти (10,00г, 0,0537ммоль) у тетрагідрофурані (100,00мл) був доданий (N,N'-дициклогексилкарбодіімід (11,08г, 0,0537ммоль) у тетрагідрофурані (16мл). Ця реакційна суміш перемішувалася за кімнатної температури протягом ще 16 годин, потім перемішувалася за температури 45°C протягом 1год. Реакційна суміш була профільтрована ще в теплому стані через пористу лійку. Отримана маса була промита ще 3 порціями тетрагідрофолової кислоти, і фільтрат був сконцентрований у вакуумі, був перекристалізований з i-PrOH (300мл) та профільтрований через пористу лійку з утворенням 11,8г, (вихід 78%) титульної сполуки у вигляді білих кристалів.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,45-1,69 (m, 4H), 2,07-2,16 (m, 2H), 2,18-2,28 (m, 2H), 2,29-2,39 (m, 1H), 2,59-2,71 (m, 1H) 2,84 (br. s., 4H) та 3,68 (s, 3H); MS (ES+): m/z 284,09 [MH+].

Метилтранс-4-((3-аміно-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-6-іл)метил)карбамоіл}циклогексанкарбоксилат



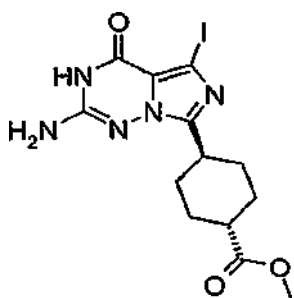
[327] Розчин 3-аміно-6-(амінометил)-1,2,4-триазин-5(4H)-ону [J.Heterocyclic Chem., (1984), 21 (3), 697] (2,00г, 0,0113ммоль) в H<sub>2</sub>O (60,0мл, 3,33ммоль) був охолоджений до 0°C, і до нього по краплях був доданий 1,00 М NaHCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O (22,5мл), і суміші дали нагрітися до кімнатної температури. До цієї суміші додали метил транс-4-((2,5-діоксопіродилін-1-іл)окси)карбоніл}циклогексанкарбоксилат (3,8г, 0,012ммоль) в 1:1 суміші THF/MeCN (40мл). Через 30хв. у реакційній суміші почав утворюватися осад. Суміш перемішували за кімнатної температури ще 16год., а потім осад був профільтрований крізь пористу лійку та промитий H<sub>2</sub>O (2x), діетиловим ефіром (2x), і був висушений у вакуумі для одержання титульної сполуки 2,92г (вихід 84%) у вигляді жовтуватої твердої речовини.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,24-1,55 (m, 4H), 1,83 (s, 2H), 1,98 (d, J=10,61Гц, 2H), 2,27 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,10 (d, J=5,81Гц, 2H), 6,81 (br. s., 2H), 7,91 (t, J=5,56Гц, 1H) та 11,98 (br. s., 1H); MS (ES+): m/z 310,05 [MH+].

Метил транс-4-(2-аміно-4-оксо-3,4-дигідромідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)циклогексанкарбоксилат



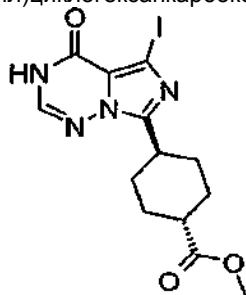
[328] До розчину метил транс-4-((3-аміно-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-6-іл)метил)карбамоіл}циклогексанкарбоксилату (2,00г, 0,00646ммоль) в 1,2-дихлоретані (130мл) був доданий POCl<sub>3</sub> (4,2мл, 0,045ммоль), і він нагрівався зі зворотним холодильником протягом 3год. Реакційна суміш була сконцентрована у вакуумі, потім розподілена між EtOAc та насиченим NaHCO<sub>3</sub> і розділена. Водна фракція була знову проекстрагована з EtOAc (3x), і об'єднані органічні фракції були висушені над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профільтровані, та сконцентровані у вакуумі для одержання 1,43г, (вихід 76%) титульної сполуки у вигляді жовтуватої твердої речовини.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,43 (q, J=11,79Гц, 2H), 1,61 (q, J=12,55Гц, 2H), 1,85-2,11 (m, 4H), 2,38 (t, J=11,87Гц, 1H), 2,98 (t, J=11,75Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 6,17 (br. s., 2H), 7,49 (s, 1H) та 10,90 (br. s., 1H); MS (ES+): m/z 292,25 [MH+].

Метил-транс-4-(2-аміно-5-йод-4-оксо-3,4-дигідро-імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)циклогексанкарбоксилат



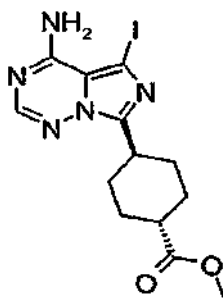
[329] Розчин метил-транс-4-(2-аміно-4-оксо-3,4-дигідро імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-7-іл)циклогексанкарбоксилату (0,200г, 0,000686моль) та *N*-йодосукциніміду (0,278г, 0,00124моль) у безводному диметилформаміді (4,0мл) перемішувалася за кімнатної температури протягом 48 годин. Реакційна суміш була сконцентрована у вакуумі потім розділена між  $H_2O$  та EtOAc. Водна частина була повторно проекстрагована EtOAc (3×) і об'єднані органічні фракції були промиті  $H_2O$  (2×),  $Na_2S_2O_3$  (2×) та сольовим розчином (1×). Водна фракція була повторно проекстрагована  $CHCl_3$  і разом із фракціями EtOAc висушена над  $Na_2SO_4$ , профільтована та сконцентрована у вакуумі з одержанням 229мг, (вихід 79,9%) титильної сполуки у вигляді світло-жовтогарячої твердої речовини.  $^1H$  NMR (400МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,34-1,65 (m, 4H), 1,88-2,06 (m, 4H), 2,33-2,45 (m, 1H), 2,91-3,01 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 6,17 (s, 2H) та 10,82 (br. s., 1H); MS (ES+):  $m/z$  417,82 [MH+].

Метил-транс-4-(5-йодо-4-оксо-3,4-дигідроімідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-7-іл)циклогексанкарбоксилат



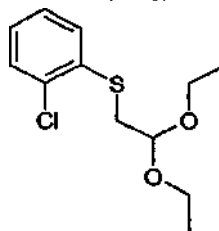
[330] До розчину метил-транс-4-(2-аміно-5-йод-4-оксо-3,4-дигідроімідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-7-іл)циклогексан карбоксилату (0,880г, 0,00211моль) у безводному тетрагідрофурані (74мл) та диметилформаміді (13,2мл) був доданий трет-бутилнітрит (1,2мл, 0,010моль), і суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2год. Реакційна суміш була сконцентрована у вакуумі та була очищена за допомогою хроматографії на силікагелі [елювання 5% MeOH в  $CHCl_3$ ] з одержанням 570мг, (вихід 67%) титильної сполуки у вигляді блідо-жовтогарячої твердої речовини.  $^1H$  NMR (400МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,40-1,54 (m, 2H), 1,56-1,69 (m, 2H), 1,92-2,06 (m, 4H), 2,36-2,46 (m, 1H), 3,02-3,14 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 7,89 (d,  $J=3,28$ Гц, 1H) та 11,79 (br. s., 1H); MS (ES+):  $m/z$  402,86 [MH+].

Метил транс-4-(4-аміно-5-йодоімідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-7-іл)циклогексанкарбоксилат



[331] До розчину 1H-1,2,4-триазолу (0,881г, 0,0128моль) у піридині (3,00мл) був доданий  $POCl_3$  (0,396мл, 0,00425моль), і розчин премішувалася за кімнатної температури протягом 15хв. До цієї суміші по краплях був доданий метил транс-4-(5-йодо-4-оксо-3,4-дигідроімідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-7-іл)циклогексанкарбоксилат (0,570г, 0,00142моль) у піридині (6,00мл), і суміш перемішувалася за кімнатної температури ще на 2,45год. Реакція була зупинена надлишком 2 M  $NH_3$  в *i*-PrOH (40,00мл) за температури 0°C і залишена при перемішуванні за кімнатної температури ще на 3год. Реакційна суміш була сконцентрована у вакуумі та розподілена між EtOAc і насиченим  $NaHCO_3$  і розділена. Водний шар був промитий EtOAc (3×), і об'єднані органічні фракції були промиті сольовим розчином (1×). Водний шар був знову проекстрагований  $CHCl_3$  (3×), і органічна фракція була додана до фракцій EtOAc. Об'єднані органічні фракції були висушені над  $Na_2SO_4$ , профільтовані та сконцентровані у вакуумі. Отримана коричнево-червона тверда речовина була очищена хроматографією на силікагелі [елювання 5% MeOH в  $CHCl_3$ ] з одержанням 438мг, (вихід 76%) титильної сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини.  $^1H$  NMR (400МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,39-1,54 (m, 2H), 1,55-1,71 (m, 2H), 1,92-2,07 (m, 4H), 2,35-2,46 (m, 1H), 3,06-3,19 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 6,77 (br. s., 1H) 7,86 (s, 1H) та 8,44 (br. s., 1H); MS (ES+):  $m/z$  401,85 [MH+].

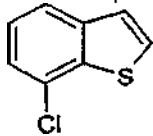
1-хлор-2-[(2,2-діетоксиетил)тіо]бензол



[332] До розчину 2-хлорбензолтіолу (5,0г, 34,5ммоль) в ацетоні (35мл) був доданий 2-бром-1,1-діетоксиетан (7,15г, 36,3ммоль), а потім карбонат калію (9,55г, 69,1ммоль). Суміш нагрівалася зі зворотним холодильником протягом 3 год, потім була охолоджена до кімнатної температури, профільтована, і фільтрат був випарений при низькому тиску для одержання неочищеного продукту. Цей матеріал був очищений за допомогою хроматографії на силікагелі з елюцією етилацетатом у гексані (0→2%) для одержання чистого 1-хлор-2-[(2,2-діетоксиетил сульфанил) бензолу (7,3, 80%).  $^1H$  NMR (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta=1,20$  (t,  $J=7,07$ Гц, 6H), 3,15 (d,  $J=5,56$ Гц, 2H), 3,51-3,61 (m, 2H), 3,63-3,74

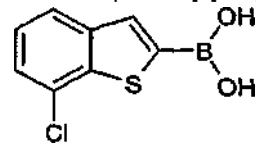
(m, 2H), 4,69 (t,  $J=5,56$ Гц, 1H), 7,12 (td,  $J=7,58$ , 1,52Гц, 1H), 7,20 (td,  $J=7,58$ , 1,52Гц, 1H), 7,36 (dd,  $J=7,83$ , 1,52Гц, 1H), 7,39 (dd,  $J=8,08$ , 1,52Гц, 1H); MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  187,17 [M-74].

7-хлорбензо[*b*]тіофен



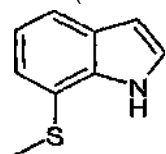
[333] До розчину 1-хлор-2-(2,2-діетоксиетилсульфаніл) бензолу (3,95г, 15,14ммоль) у толуолі (40мл) була додана поліфосфорна кислота (15г, 137,5ммоль). Суміш нагрівалася зі зворотним холодильником протягом 4год., потім її вилили в крижану воду, перемішували 30хв. і екстрагували толуолом. Об'єднані екстракти толуолу були промиті водним бікарбонатом натрію, а потім сольовим розчином, висушені безводним сульфатом натрію та випарувані за низького тиску для одержання неочищеного продукту. Цей матеріал був очищений за допомогою хроматографії на силікагелі з елюцією гексаном для одержання чистого 7-хлорбензо[*b*]тіофену (1,72г, 67,5%). <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta=7,13$ -7,30 (m, 3H), 7,38 (d,  $J=5,31$ Гц, 1H), 7,62 (dd,  $J=7,33$ , 1,52Гц, 1H); MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  169,06 [MH<sup>+</sup>].

7-хлорбензо[*b*]тіофен-2-боронова кислота



[334] До розчину 7-хлорбензо[*b*]тіофену (1,0г, 5,92ммоль) у тетрагідрофурані (25мл) за температури -78°C був доданий "бутиллітій (7,41мл, 11,8ммоль, 1,6 М розчин). Реакційній суміші дали нагрітися до -30°C, а потім вона була знову охолоджена до -78°C, і в неї був доданий триізопропіл борат (2,23г, 11,8ммоль). Суміші дали нагрітися до 0°C, додали насичений хлористий амоній, і органічна фаза була відділена та сконцентрована у вакуумі. До залишку був доданий водний гідроксид натрію (10мл, 2N розчин), а потім вода (30мл), і суміш була промита дихлорметаном. Водна фаза була підкислена 2N сірчаною кислотою, і осад, який вийшов, був виділений за допомогою фільтрації та висушений у вакуумі для одержання 7-хлорбензо[*b*]тіофен-2-боронової кислоти (1,21г, 96%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta=7,41$  (t,  $J=7,70$ Гц, 1H), 7,50 (d,  $J=7,70$ Гц, 1H), 7,91 (d,  $J=7,70$ Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,63 (s, 2H); MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  211,86 [M<sup>+</sup>].

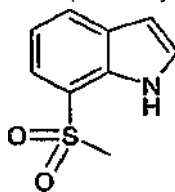
7-(метилтіо)-1H-індол



[335] До розчину 7-бром-1H-індолу (3,0г, 15,3ммоль) у тетрагідрофурані (60мл) за температури -78°C був доданий <sup>t</sup>BuLi (1,7 М, 33,8мл, 57,4ммоль), і суміші дали нагрітися до 0°C. Реакційна суміш була повторно охолоджена до -78°C, і

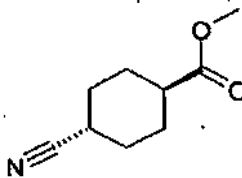
в неї був доданий розчин диметилдісульфіду (2,0мл, 22,9ммоль), і реакційній суміші дали нагрітися до 0°C. Реакція була зупинена насиченим хлористим амонієм та проекстрагована етилацетатом. Органічний шар був промитий сольовим розчином, висушений над безводним сульфатом натрію та випаруваний за низького тиску для одержання неочищеного продукту. Цей матеріал був очищений за допомогою хроматографії на силікагелі з елюцією етилацетатом у гексані (0→2%) для одержання чистого 7-(метилтіо)-1H-індолу (1,4г, вихід 55%). <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta=2,50$  (s, 3H), 6,58 (dd,  $J=3,03$ , 2,02Гц, 1H), 7,09 (t,  $J=7,58$ Гц, 1H), 7,18-7,31 (m, 2H), 7,56 (d,  $J=7,83$ Гц, 1H), 8,45 (br. s., 1H); MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  164,15 [MH<sup>+</sup>].

7-(Метилсульфоніл)-1H-індол



[336] До розчину 7-(метилтіо)-1H-індолу (1,1г, 6,7ммоль) у дихлорметані (25мл) за температури -40°C була додана *m*-хлоробензойна кислота (3,02г, 13,4ммоль), і реакційна суміш перемішувалася за температури -40°C протягом 30 хвилин. Реакція була потім зупинена за допомогою насиченого бікарбонату натрію й суміш була проекстрагована дихлорметаном. Екстракти дихлорметана були промиті водою, сольовим розчином, висушені над безводним сульфатом натрію та випарені при низькому тиску для одержання неочищеного продукту. Цей матеріал був очищений за допомогою хроматографії на силікагелі з елюцією етилацетатом у гексані (0→10%) для одержання чистого 7-(метилсульфоніл)-1H-індолу (987мг, 75%). <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta=3,12$  (s, 1H), 6,66 (d,  $J=2,53$ Гц, 1H), 7,24 (t,  $J=7,71$ Гц, 1H), 7,35 (d,  $J=1,11$ Гц, 1H), 7,68 (d,  $J=7,07$ Гц, 1H), 7,90 (d,  $J=7,83$ Гц, 1H), 9,68 (br. s., 1H); MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  196,08 [MH<sup>+</sup>].

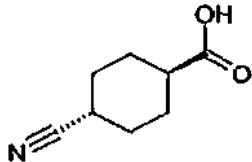
Метил транс-4-ціаноциклогексанкарбоксилат



[337] Хлорсульфонізоціанат (1,0мл, 0,012ммоль) був доданий до розчину транс-4-(карбометоксил)циклогексан карбонової кислоти (2,00г, 0,0107ммоль) у дихлорметані, охолоджену до 0°C. Отримана суміш нагрівалася зі зворотним холодильником протягом 15 хвилин, а потім була охолоджена до 0°C та була оброблена по краплях диметил формамідом. Суміш перемішувалася за кімнатної температури протягом ночі, потім виливалася в крижану воду з вилученням органічної фази і її промиванням насиченим розчином бікарбонату натрію. Розчинник був вилучений у вакуумі, і неочищений матеріал був проекстрагований за допомогою етилацетату, промитий з 1N водним NaOH (10мл), і етилацетат був вилучений у вакуу-

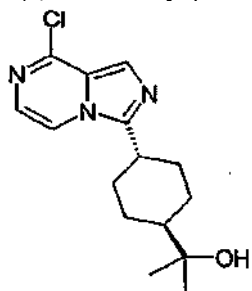
мі. Отриманий неочищений продукт був використаний на наступних етапах без подальшого очищення.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{HClO}_4\text{FORM-d}$ )  $\delta$  ppm 1,36-1,70 (4H, m), 2,01-2,18 (4H, m), 2,24-2,54 (2H, m) та 3,68 (3H, s).

Транс-4-ціаногексанокарбонова кислота



[338] До розчину метил транс-4-ціаногексанокарбоксилату (996мг, 5,96ммоль) у тетрагідрофурані (37мл) був доданий розчин 0,5 М гідроксиду літію у воді (20мл). Суміш перемішувалася протягом ночі, потім тетрагідрофуран був вилучений у вакуумі, і водний розчин, який залишився, був підкислений до pH 4. Отримана суміш була проекстрагована за допомогою ефіру (2×30мл),  $\text{EtOAc}$  (2×30мл), та  $\text{CHCl}_3$  (2×30мл) потім, отримані екстракти, були висушені над безводним сульфатом натрію та сконцентровані у вакуумі. Цей матеріал використовувався в наступних реакціях без якого-небудь очищення.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{HClO}_4\text{FORM-d}$ )  $\delta$  ppm 1,43-1,73 (4H, m), 2,05-2,22 (4H, m) та 2,36-2,59 (2H, m).

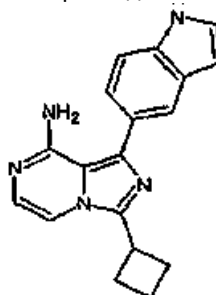
2-[Транс-4-(8-хлороімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]пропан-2-ол



[339] Розчин метил-транс-4-(8-хлороімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексанокарбоксилату (4,0г, 0,014моль) у толуолі (300мл) та тетрагідрофурані (70мл) був охолоджений до  $0^\circ\text{C}$  і оброблений 3,0 М розчином метилмагнійброміду в ефірі (14мл) за сталої температури на рівні  $0^\circ\text{C}$ . Суміш перемішувалася за кімнатної температури протягом 1,5 годин, потім була охолоджена до  $0^\circ\text{C}$ , а потім було додано 3 еквіваленти 3,0 М метилмагнійброміду. Суміш перемішувалася за кімнатної температури протягом 15 хвилин, потім була охолоджена до  $0^\circ\text{C}$  і реакція була зупинена за допомогою насиченого 1:1  $\text{NH}_4\text{Cl}:\text{H}_2\text{O}$  (загальний об'єм 50мл). Органічний шар був відділений, і водний шар був проекстрований за допомогою  $\text{EtOAc}$  (3×30мл). Отримані органічні фракції були висушені над сульфатом натрію та сконцентровані у вакуумі, і в такий спосіб був отриманий неочищений продукт, який був очищений хроматографією на силікагелі з елюванням  $\text{EtOAc}$  з одержанням необхідного 2-[транс-4-(8-хлороімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]пропан-2-олу.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{HClO}_4\text{FORM-d}$ )  $\delta$  ppm 1,14-1,39 (m, 8H), 1,41-1,60 (m, 1H), 1,77-1,98 (m, 2H), 2,01-2,20 (m, 4H),

2,78-3,06 (m, 1H), 7,35 (d,  $J=5,05\text{Гц}$ , 1H), 7,64 (d,  $J=5,05\text{Гц}$ , 1H) та 7,83 (s, 1H).

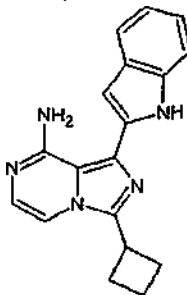
Приклад 1



3-циклобутил-1-(1H-індол-5-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[340] Суха суміш 8-аміно-3-циклобутил-1-йодоімідазо[3,4-а]піразину (30мг, 0,096ммоль), карбонату цезію (38мг, 0,117ммоль) та 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індолу (26мг, 0,107ммоль) продувалася аргонем 3 рази перед додаванням тетракистрифенілфосфопалладію (0) (6мг, 0,005ммоль). Суміш була продута ще два рази й потім оброблена дегазованою сумішшю диметилового ефіру з водою (5:1, 2мл). Отриманий розчин був ще два рази дегазований і потім нагрівався за температури  $80^\circ\text{C}$  протягом ночі. Отримана реакційна суміш була сконцентрована у вакуумі, осад був розчинений в 1:1  $\text{MeCN}:\text{MeOH}$  (1,5мл) та очищений за допомогою масонаправленої препаративної ВЕРХ для одержання 3-циклобутил-1-(1H-індол-5-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-аміну.  $^1\text{H}$  NMR (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,82-1,92 (1H, m) 1,95-2,08 (1H, m) 2,32-2,41 (4H, m) 3,82-3,93 (1H, m) 5,91 (2H, br. s.) 6,45 (1H, d,  $J=3,03\text{Гц}$ ) 6,90 (1H, d,  $J=5,05\text{Гц}$ ) 7,26 (1H, dd,  $J=8,34$ ,  $1,52\text{Гц}$ ) 7,34 (1H, d,  $J=5,05\text{Гц}$ ) 7,35-7,39 (1H, m) 7,45 (1H, d,  $J=8,34\text{Гц}$ ) 7,64-7,68 (1H, m) 11,20 (1H, br. s.); MS (ES+):  $m/z$  304,15  $[\text{MH}^+]$ . HPLC:  $t_R$  6,18хв. (XTerra C18 5uM,  $4,6\times 15\text{ mm}$ , :  $\text{MeCN}$  &  $\text{B}:10\text{ммоль NH}_4\text{OAc}$  в 0,05%  $\text{HOAc}/\text{aq.}$ , method Polar15).

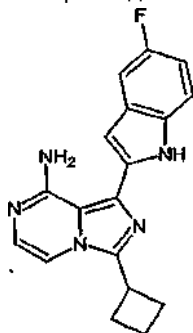
Приклад 2



3-циклобутил-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

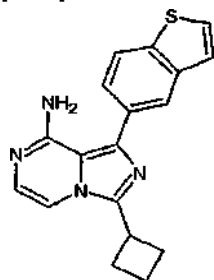
[341] Отриманий, як описано вище в Прикладі 1, з використанням 1-(трет-бутоксикарбоніл)-1H-індол-2-боронової кислоти замість 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індолу. Використані умови реакції викликали значне розщеплення (функціональних властивостей) N-(трет-бутоксикарбамоїлу). MS (ES+):  $m/z$  304,10  $[\text{MH}^+]$ .

Приклад 3



3-циклобутил-1-(5-фтор-1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

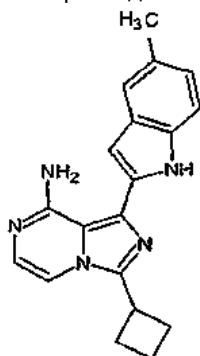
[342] Отриманий, як описано вище в Прикладі 1, з використанням 1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-фтор-1H-індол-2-боронової кислоти замість 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індолу. Застосовані умови реакції викликали значне розщеплення (функціональних властивостей) N-(трет-бутоксикарбамоїлу). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 322,06 [MH<sup>+</sup>].



Приклад 4  
1-(1-бензотієн-5-іл)-3-циклобутилімідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[343] Отриманий, як описано вище в Прикладі 1, з використанням 2-(1-бензотієн-5-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану замість 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індолу. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 321,10 [MH<sup>+</sup>].

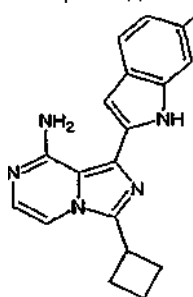
Приклад 5



3-циклобутил-1-(5-метил-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[344] Отриманий, як описано вище в Прикладі 1, з використанням 1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метил-1H-індол-2-боронової кислоти замість 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індолу. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 318,05 [MH<sup>+</sup>].

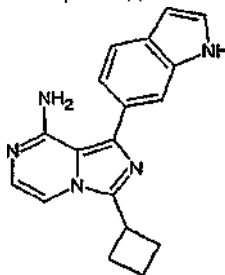
Приклад 6



3-циклобутил-1-(6-метил-1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[345] Отриманий, як описано вище в Прикладі 1, з використанням 1-(трет-бутоксикарбоніл)-6-метил-1H-індол-2-боронової кислоти замість 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індолу. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 318,05 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 7

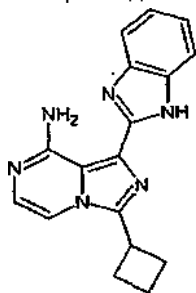


3-циклобутил-1-(1H-індол-6-іл)імідазо [1,5-а]піразин-8-амін

[346] Суміш 6-бром-1H-індолу (2г, 10,00ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолану (2,00г, 7,87ммоль) та ацетату калію (3,0г, 31,00ммоль) була дегазована 3 рази, оброблена (1,1'-бі(дифенілфосфо) ферроцен)діхлоридом палладію (0,20г, 0,28ммоль) і була ще 2 рази дегазована. Потім був доданий 1,2-диметоксиетан (28мл), і суміш нагрівалася за температури 75°C протягом ночі. Охолоджена реакційна суміш була потім розведена водою, проекстроваана за допомогою EtOAc, і екстракти були промиті водою та сольовим розчином, потім висушені за допомогою сульфату магнію, та сконцентровані у вакуумі для одержання коричнево-чорної напівтвердої речовини. Цей продукт був подрібнений за допомогою ефіру з одержанням коричневого порошку, який був визначений LCMS як бажаний пінаколовий ефір індол-6-боронової кислоти. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, HCLOROFORM-d) δ ppm 1,37 (s, 12H), 6,54-6,58 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,55 (dd, J=7,83, 1,01Гц, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H) 7,90 (s, 1H), 8,19 (br. s., 1H); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 244,25 [MH<sup>+</sup>]; HPLC: t<sub>R</sub>=3,52хв. (OpenLynx, polar\_5хв.).

[347] Цей матеріал був використаний замість 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індолу за умов, описаних у Прикладі 1 для одержання 3-циклобутил-1-(1H-індол-6-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-аміну. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 304,15 [MH<sup>+</sup>].

## Приклад 8



1-(1H-бензimidазол-2-іл)-  
циклобутилiмiдазо[1,5-а]пiразин-8-амiн

[348] 3-циклобутил-1-йодоiмiдазо[1,5-а]пiразин-8-амiн (500мг, 2ммоль) та тетра-кис(трифенiлфенiлфосфор)палладiй (0) (100мг, 0,1ммоль) були дегазованi в сухому виглядi три рази, потiм обробленi метанолом (20мл) та N,N-диiзопропiл етиламiном (0,7мл, 4,0ммоль), i сумiш нагрiвалася за температури 70°C в атмосферi моноксиду вуглецю, з перiодичною продувкою цього газу над поверхнею реакцiйної сумiшi. Пiсля 3 дiб нагрiвання з сильним продуванням моноксиду вуглецю крiзь розчин та додаванням свiжого каталiзатора пiсля другого дня, тонкошарова хроматографiя (10% MeOH/дихлорметан) засвiдчила про завершення процесу реакцiї. Реакцiйна сумiш була розведена водою, проекстрагована дихлорметаном, i екстракти промитi водою та сольовим розчином, потiм висушенi над сульфатом магнiю й сконцентрованi у вакуумi для одержання жовтого-рячої твердої речовини, яку було рекристалiзовано з ацетонiтрилу для одержання метил-8-амiно-3-циклобутилiмiдазо[1,5-а]пiразин-1-карбоксилату.

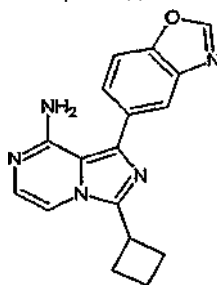
<sup>1</sup>H NMR (400МГц, HClOROFORM-d)  $\delta$  ppm 1,97-2,06 (m, 1H), 2,10-2,26 (m, 1H), 2,43-2,54 (m, 2H), 2,53-2,68 (m, 2H), 3,78 (dd, J=9,09, 8,08Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 7,08 (d, J=4,80Гц, 1H), 7,22 (d, J=4,80Гц, 1H), 7,38 (br. s., 1H), 7,69 (br. s., 1H).

[349] Суспензiя 1,2-фенiлендiамiну (60мг, 0,6ммоль) у толуолi (2,0мл) була оброблена 2М розчином триметиалюмiнiю в толуолi (0,5мл) з утворенням рожевого розчину. Через 5хв. цей розчин був оброблений твердим метил-8-амiно-3-циклобутил iмiдазо[1,5-а]пiразин-1-карбоксилатом (30мг, 0,1ммоль) i сумiш нагрiвалася за температури 120°C протягом 30хв. i потiм перемiшувалася за кiмнатної температури протягом ночi. Потiм сумiш була розподiлена мiж 2М NaOH (10мл) та EtOAc (10мл) i перемiшувалася протягом 15хв. Органiчний шар був вiддiлений i водний шар був потiм проекстрагований EtOAc (3×10мл). Отриманi органiчні фракцiї були промитi сольовими розчином, висушенi та сконцентрованi у вакуумi з одержанням ~85% чистого 8-амiно-N-(2-амiнофенiл)-3-циклобутилiмiдазо [1,5-а]пiразин-1-карбоксамiду, який використовувався без очищення.

[350] Розчин 8-амiно-N-(2-амiнофенiл)-3-циклобутил iмiдазо[1,5-а]пiразин-1-карбоксамiду (40,0мг, 0,124ммоль) в оцтовiй кислотi (1,2мл) був оброблений мiкрохвилями за температури 120°C протягом 10хв. (300 Вт). Отриманий розчин був очищений за допомогою масо-спрямованої препаративної ВЕРХ для одержання 1-(1H-

бензimidазол-2-іл)- 3-циклобутилiмiдазо [1,5-а]пiразин-8-амiну. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,92-2,05 (m, 1H) 2,07-2,21 (m, 1H) 2,53-2,59 (m, 4H) 3,91-4,06 (m, 1H) 7,08 (d, J=4,80Гц, 1H) 7,16-7,26 (m, 2H) 7,38 (d, J=4,80Гц, 1H) 7,44 (br. s., 1H) 7,55 (d, J=8,08Гц, 1H) 7,62 (d, J=6,82Гц, 1H) 10,49 (br. s., 1H) 12,76 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 305,15 [MH<sup>+</sup>].

## Приклад 9



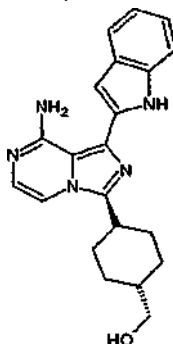
1-(1,3-бензоксазол-5-іл)-  
циклобутилiмiдазо[1,5-а]пiразин-8-амiн

[351] Сумiш 5-хлорбензоксазол (0,129г, 0,84ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил- 2,2'-бi-1,3,2-дiоксаборолану (0,4956г, 1,95ммоль), ацетату калiю (0,41г, 4,2ммоль), 1,3-бi(2,6-диiзопропiлфенiл)iмiдазол-2-iлiден гiдрохлориду (43мг, 0,10ммоль) та ацетату палладiю (11мг, 0,05ммоль) була дегазована, оброблена тетрагiдрофураном (10мл) i отримана сумiш нагрiвалася за температури 80°C протягом доби. Сумiш була розведена водою (100мл), окислена до pH 6 та вилучена за допомогою EtOAc (3×40мл). Екстракти були промитi водою, висушенi та сконцентрованi у вакуумi. Осад, отриманий таким чином, був очищений за допомогою хроматографiї через елювання iз силiкагелем з дихлорметаном до 10% MeCN/дихлорметан для одержання 1,3-бензоксазол-5-борної кислоти, пiналового складного ефiру. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, HClOROFORM-d)  $\delta$  ppm 1,37-1,39 (m, 12H) 7,59 (d, J=8,34Гц, 1H) 7,86 (dd, J=8,08, 1,01Гц, 1H) 8,10 (s, 1H) 8,26 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 246,23 [MH<sup>+</sup>].

[352] Цей матерiал був використаний замiсть 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-дiоксаборолан-2-іл)-1H-iндолу в умовах, описаних у Прикладi 1 для одержання

1-(1,3-бензоксазол-5-іл)-3-циклобутилiмiдазо[1,5-а]пiразин-8-амiну MS (ES<sup>+</sup>): m/z 306,16 [MH<sup>+</sup>].

## Приклад 10

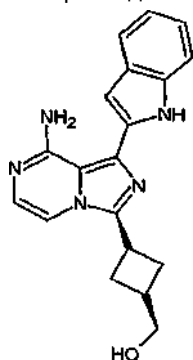


{транс-4-[8-амiно-1-(1H-iндол-2-іл)iмiдазо[1,5-а]пiразин-3-іл]циклогексил}метанол

[353] Отриманий вiдповiдно до процедури опи-

саної в Прикладі 2, з використанням транс-[4-(8-аміно-1-йодоімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]метанолу замість 8-аміно-3-циклобутил-1-йодоімідазо[3,4-а]піразину.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400МГц)  $\delta$  1,12-1,23 (m, ), 1,38-1,54 (m, 1H); 1,58-1,78 (m, 2H); 1,82-1,92 (m, 2H); 1,96-2,06 (m, 2H); 3,03-3,16 (m, 1H); 3,29 (t, J=5,6Гц, 2H); 4,46 (t, J=5,3Гц, 1H); 6,45 (brs, 2H); 6,63 (d, J=1,38Гц, 1H); 7,02 (t, J=7,50Гц, 1H); 7,06 (d, J=4,99Гц, 1H); 7,12 (t, J=7,52, 1H); 7,46 (d, J=8,02Гц, 1H); 7,58 (d, J=7,83Гц, 1H); 7,66 (d, J=5,06Гц, 1H); 11,43 (s, 1H); MS (ES+): m/z 362,07 (100) [MH+], HPLC: tR=1,97хв. (MicromassZQ, polar\_5хв.).

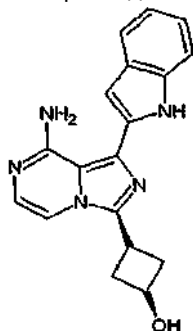
## Приклад 11



{цис-3-[8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил}метанол

[354] Отриманий відповідно до процедури, описаної в Прикладі 2, з використанням [3-(8-хлор-1-йодоімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутил]метанолу замість 8-аміно-3-циклобутил-1-йодоімідазо[3,4-а]піразину. MS (ES+): m/z 334,10 [MH+].

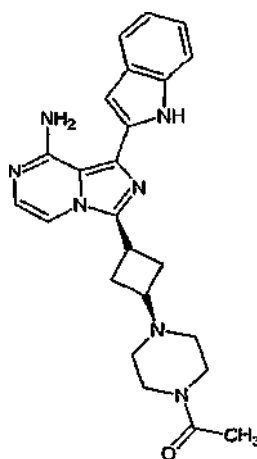
## Приклад 12



цис-3-[8-аміно-1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутанол

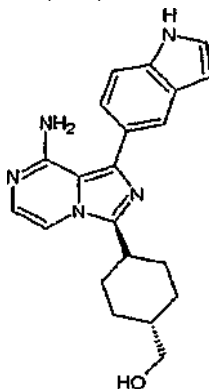
[355] Отриманий відповідно до процедури, описаної в Прикладі 2, з використанням 3-(8-аміно-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутанолу замість 8-аміно-3-циклобутил-1-йодімідазо[3,4-а]піразину. MS (ES+): m/z 320,03 [MH+].

## Приклад 13



3-[цис-3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)циклобутил]-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[356] Отриманий відповідно до процедури, описаної в Прикладі 2, з використанням 1-{4-[3-(8-аміно-1-йодоімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутил]піперазин-1-іл} етанону замість 8-аміно-3-циклобутил-1-йодоімідазо[3,4-а]піразину. MS (ES+): m/z 430,08 [MH+].

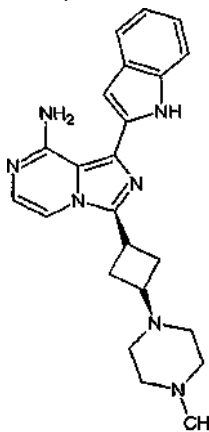


## Приклад 14

{транс-4-[8-аміно-1-(1H-індол-5-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексил}метанол

[357] Отриманий відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, з використанням транс-[4-(8-аміно-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]метанолу замість 8-аміно-3-циклобутил-1-йодімідазо[3,4-а]піразину. MS (ES+): m/z 362,07 [MH+].

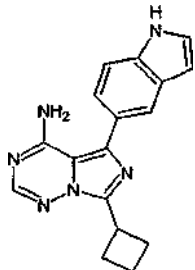
## Приклад 15



1-(1H-індол-2-іл)-3-[цис-3-(4-метилпіперазин-1-іл)циклобутил]імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[358] Отриманий відповідно до процедури, описаної в Прикладі 2, з використанням 1-йодо-3-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)циклобутил]імідазо[1,5-а]піразин-8-іламіну замість 8-аміно-3-циклобутил-1-йодоімідазо[3,4-а]піразину. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 402,10 [MH<sup>+</sup>].

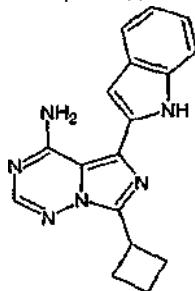
Приклад 16



7-циклобутил-5-(1H-індол-5-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін

[359] Отриманий відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, з використанням 7-циклобутил-5-йодоімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іламіну замість 8-аміно-3-циклобутил-1-йодоімідазо[3,4-а]піразину. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 305,16 [MH<sup>+</sup>].

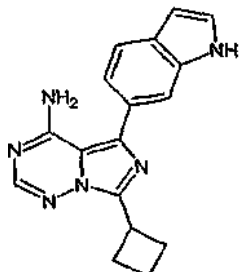
Приклад 17



7-циклобутил-5-(1H-індол-2-іл)імідазо [5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін

[360] Отриманий відповідно до процедури, описаної в Прикладі 2, з використанням 7-циклобутил-5-йодоімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іламіну замість 8-аміно-3-циклобутил-1-йодоімідазо[3,4-а]піразину. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 305,07 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 18

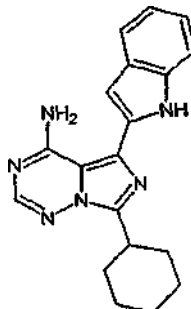


7-циклобутил-5-(1H-індол-6-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін

[361] Отриманий відповідно до процедури, описаної в Прикладі 7, з використанням 7-циклобутил-5-йодоімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іламіну замість 8-аміно-3-циклобутил-1-йодоімідазо[3,4-а]піразину. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 305,07

[MH<sup>+</sup>].

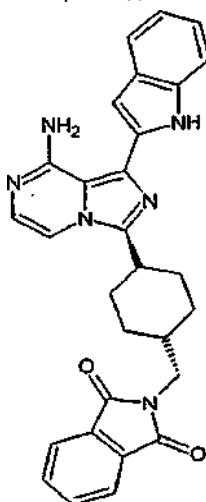
Приклад 19



7-циклогексил-5-(1H-індол-2-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін

[362] Отриманий відповідно до процедури, описаної в Прикладі 2, з використанням 7-циклогексил-5-йодоімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну замість 8-аміно-3-циклобутил-1-йодоімідазо[3,4-а]піразину. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,40-1,54 (m, 4H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,87-1,92 (m, 2H), 2,02-2,09 (m, 2H) 3,31-3,38 (m, 1H) 6,26 (bs, 2H) 6,73-6,74 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,0Гц, 1H) 7,64 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 9,18 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z: 333,16 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub>=3,46хв. (OpenLynx: polar\_5хв.).

Приклад 20

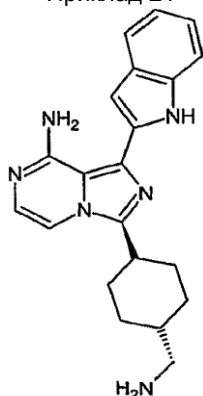


[363] Суміш {транс-4-[8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо [1,5-а]піразин-3-іл]циклогексил}метанолу (400мг, 0,001моль), фталіміду (211,7мг, 0,001439моль), та трифеніл-фосфінової смоли (2,14ммоль/г; 1,03г, 0,00221моль; Argonaut) в THF (22мл, 0,27моль; Aldrich) була поміщена в атмосферу азоту й до неї краплями було додано діізопропіл-азодикарбоксилат (290,9мг, 0,001439моль). Через 16 год смола була відфільтрована, промита хлороформом (5×20мл), і фільтрат був сконцентрований у вакуумі для одержання жовтогарячої олії, яка була прохроматографована на силікагелі з елюцією хлороформом → 5% MeOH/хлороформ для одержання титульної сполуки. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц): δ 7,90-7,85 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,43 (dd, J=8,0, 0,8Гц, 1H), 7,27-7,15 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,09 (d, J=4,8Гц, 1H), 6,77 (br s, 1H), 3,64 (d, J=6,4Гц, 2H),



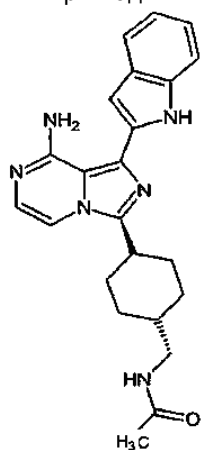
2,91 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 2,25-1,90 (m, 4H), 1,80 (ddd, J=13,2, 12,4, 2,4Гц, 2H), 1,27 (ddd, J=13,2, 12,4, 2,4Гц, 2H). MS (ES+): m/z 491,09 [MH+].

#### Приклад 21



1-((транс-4-[8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексил)метанамін [364] Розчин бензил[[транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]метил]карбамату (0,163г, 0,330ммоль) у концентрованому HCl (5мл) перемішувалася за кімнатної температури протягом доби. Реакційна суміш була розведена H<sub>2</sub>O (20мл), промита Et<sub>2</sub>O (30мл), потім підлучена з 1N NaOH (водної) і проекстрагована дихлорметаном (3×20мл). Отримані екстракти були промиті водою, потім висушені над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і сконцентровані у вакуумі для одержання 0,085г необхідної сполуки. MS (ES+): m/z 361,30 [MH+].

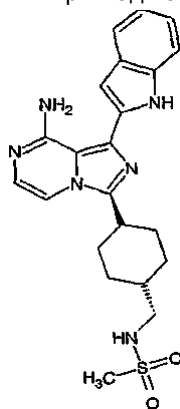
#### Приклад 22



N-((транс-4-[8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексил)метил)ацетамід [365] У суспензію 1-((транс-4-[8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексил)метанаміну (100,00мг, 0,27ммоль), гідрохлориду N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (0,0798г, 0,416ммоль), N,N-диізопропіл-етиламіну (0,097мл, 0,55ммоль), гідрату 1-гідроксибензотриаксолу (0,0425г, 0,277ммоль), та диметилформаміду (600мкл) у дихлорметані (5мл) був доданий AcOH (24мкл). Суміш перемішувалася за кімнатної температури протягом 3 год в атмосфері азоту, потім була розведена дихлорметаном (20мл), промита насиче-

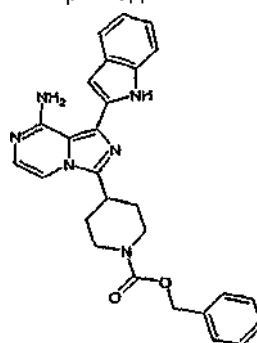
ним NaHCO<sub>3</sub> (водної) (2×25мл) та сольовим розчином (2×25мл), потім висушена над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профільтррована та сконцентрована у вакуумі. Осад був прохроматографований на силікагелі з елюцією дихлорметаном → 2% 2M NH<sub>3</sub> в MeOH/дихлорметан для одержання 0,02г титульної сполуки. MS (ES+): m/z 403,31 [MH+]. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,12-1,31 (m, 3H), 1,79-1,86 (m, 2H), 1,94-1,97 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,04-2,09 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 3,20 (t, J=6,4Гц, 2H), 5,51 (br, 1H), 5,66 (br, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,43 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,44 (d, J=7,6Гц, 1H), 9,07 (br, 1H).

#### Приклад 23



N-((4-[8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексил)метил)метансульфонамід [366] Метансульфанілхлорид (4,40мкл, 0,057ммоль) був доданий до суміші 1-((транс-4-[8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексил)метанаміну (20,5мг, 0,057ммоль) та PS-DIEA (3,90ммоль/г; 60мг, 0,2ммоль) у дихлорметані (1,14мл). Реакційна суміш перемішувалася протягом 30хв. за кімнатної температури протягом 18 годин. Неочищена реакційна суміш потім була сконцентрована, і осад був очищений за допомогою мас-направленої препаративної ВЕРХ для одержання 4мг необхідних продуктів. MS (ES+): m/z 439,10 (100) [MH+], <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400МГц): δ 8,24 (br s, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,46 (dd, J=8,4, 0,8Гц, 1H), 7,19 (ddd, J=7,2, 1,2, 1,2Гц, 1H), 7,08 (ddd, J=7,2, 1,2, 1,2Гц, 1H), 6,75 (d, J=0,8Гц, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,07 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,26 (m, 2H).

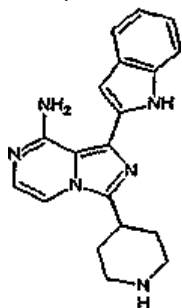
#### Приклад 24



Бензил-4-[8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]піперидин-1-карбоксилат [367] Суміш бензил-4-(8-аміно-1-

йодоімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)піперидин-1-карбоксилату (1,149г, 0,002191моль), 1-(трет-бутоксикарбоніл)-1Н-індол-2-боронової кислоти (0,629г, 0,00241моль), 1,2-диметоксиетану (9,3мл), води (1,8мл) та карбонату цезію (1,43г, 0,00438моль) була тричі дегазована й потім оброблена тетракіс(трифенілфосфін)палладієм(0) (200мг, 0,0002моль). Суміш була дегазована ще раз і потім нагрівалася за температури 100°C протягом ночі. Отримана реакційна суміш була розведена EtOAc (30мл), потім промита водою (2×30мл) та сольовим розчином, висушена над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та сконцентрована у вакуумі. Неочищений продукт був прохроматографований на силікагелі з едуючою гексаном → EtOAc:гексан 1:1:0,05 2M NH<sub>3</sub>/MeOH для одержання необхідного продукту. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,02-2,06 (m, 4H), 3,03-3,17 (m, 3H), 4,29-4,33 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,66 (br, 2H), 6,79-6,80 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,31-7,45 (m, 5H), 7,44 (m, 1H), 7,64 (d, J=7,6Гц, 1H), 8,96 (br, 1H), MS (ES+): m/z 467,12 [MH<sup>+</sup>].

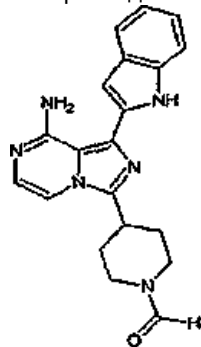
#### Приклад 25



1-(1Н-індол-2-іл)-3-піперидин-4-ілімідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[368] Розчин бензил-4-[8-аміно-1-(1Н-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]піперидин-1-карбоксилату (3,61г, 0,00774моль) у концентрованій HCl (100мл) перемішувався за кімнатної температури протягом доби. Суміш потім була розведена водою (200мл), промита Et<sub>2</sub>O (2×30мл), потім водний шар був сконцентрований у вакуумі, що дало 2,62г необхідного продукту у вигляді тригідроклоридної солі. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, MeOD): δ 2,19-2,32 (m, 4H), 3,26-3,30 (m, 2H), 3,53-3,36 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 7,06 (d, J=5,6Гц, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), MS (ES+): m/z 333,27 [MH<sup>+</sup>].

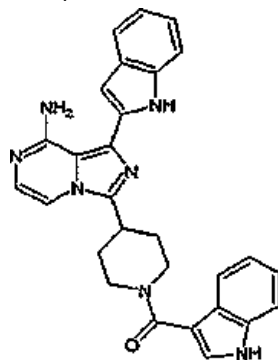
#### Приклад 26



4-[8-аміно-1-(1Н-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]піперидин-1-карбальдегід

[369] До розчину гідроклориду 1-(1Н-індол-2-іл)-3-піперидин-4-ілімідазо[1,5-а]піразин-8-аміну (30,00мг, 0,0068ммоль) у дихлорметані (0,5мл, 0,008ммоль) був доданий гідроклорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбо-диіміду (0,0195г, 0,102ммоль), N,N-діізопропіл-етиламін (0,047мл), гідрат 1-гідроксибензотриаксолу (0,0104г, 0,0679ммоль) та мурашина кислота (4,7мг, 0,10ммоль). Реакційна суміш перемішувалася за кімнатної температури протягом доби, потім була розведена дихлорметаном, промита насиченим NaHCO<sub>3</sub> (2×25мл) та сольовим розчином (2×25), а потім висушена над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і сконцентрована у вакуумі. Матеріал, виділений таким чином, був перекристалізований з EtOAc для одержання 10,6мг необхідного продукту. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,04-2,12 (m, 4H), 2,99-3,00 (m, 1H), 3,27-3,32 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 5,70 (br, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,13-7,24 (m, 4H), 7,45 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,0Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,97 (br, 1H), MS (ES+): m/z 361,16 [MH<sup>+</sup>].

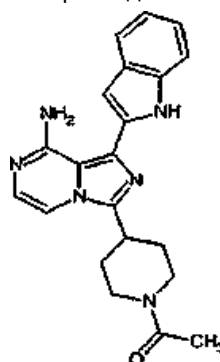
#### Приклад 27



3-[1-(1Н-індол-3-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-(1Н-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[370] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, крім використання індол-3-карбонової кислоти замість мурашиної кислоти. MS (ES+): m/z 476,18 [MH<sup>+</sup>].

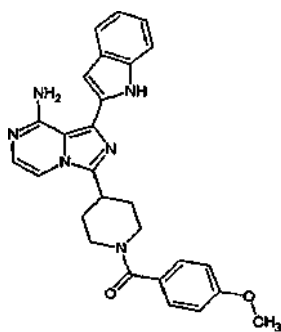
#### Приклад 28



3-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-1-(1Н-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

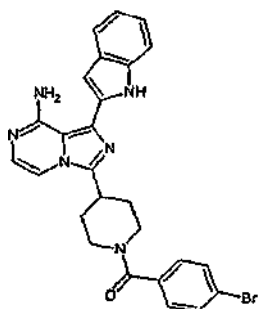
[371] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, крім використання оцтової кислоти замість мурашиної кислоти. MS (ES+): m/z 375,17 [MH<sup>+</sup>].

#### Приклад 29



3-[1-(4-метоксибензоїл)піперидин-4-іл]-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[372] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, крім використання 4-метоксибензойної кислоти замість мурашиної кислоти. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 467,27 [MH<sup>+</sup>].

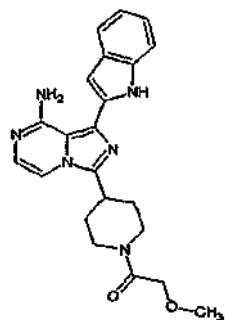


Приклад 30

3-[1-(4-бромбензоїл)піперидин-4-іл]-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[373] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, крім використання 4-метоксибензойної кислоти замість мурашиної кислоти. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 515,17 & 517,17 [MH<sup>+</sup>].

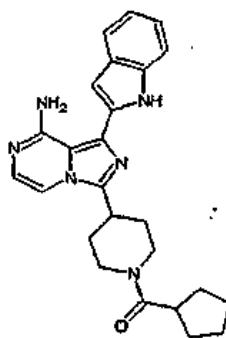
Приклад 31



1-(1H-індол-2-іл)-3-[1-(метоксиацетил)піперидин-4-іл]імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[374] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась 2-метоксиоцтова кислота. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 405,10 [MH<sup>+</sup>].

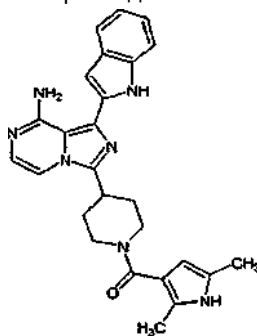
Приклад 32



3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[375] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась цикlopentanкарбонова кислота. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 429,07 [MH<sup>+</sup>].

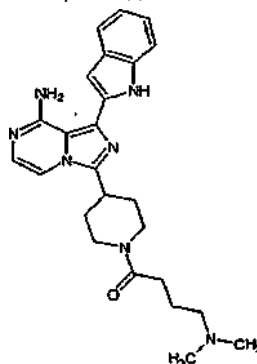
Приклад 33



3-[1-[(2,5-диметил-1H-пірол-3-іл)карбоніл]піперидин-4-іл]-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[376] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась 2,5-диметилпіролкарбонова кислота. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 454,19 [MH<sup>+</sup>].

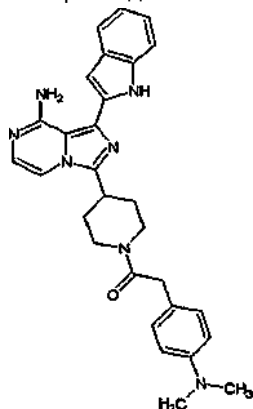
Приклад 34



3-[1-[4-(диметиламін)бутаноїл]піперидин-4-іл]-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[377] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась 4-(диметиламін)бутанова кислота. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 446,22 [MH<sup>+</sup>].

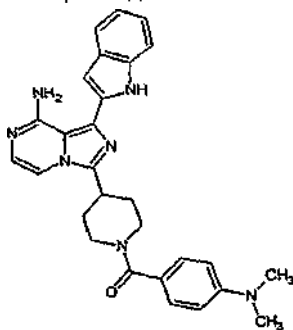
Приклад 35



3-[1-[4-(диметиламін)фенацил]піперидин-4-іл]-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[378] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась 4-(диметиламін)фенілоцтова кислота. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 480,22 [MH<sup>+</sup>].

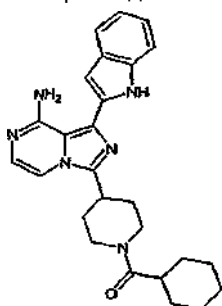
Приклад 36



3-[1-[4-(диметиламіно)бензоіл]піперидин-4-іл]-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[379] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась 4-(диметиламіно)бензойна кислота. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 480,22 [MH<sup>+</sup>].

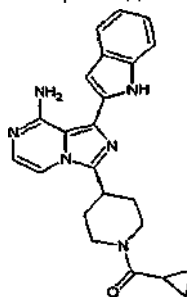
Приклад 37



3-[1-(циклогексилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[380] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась циклогексанкарбонова кислота. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 443,20 [MH<sup>+</sup>].

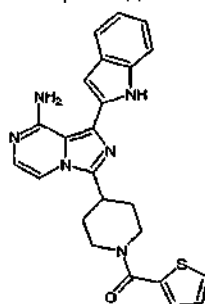
Приклад 38



3-[1-(циклопропілкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[381] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась циклопропанкарбонова кислота. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 401,19 [MH<sup>+</sup>].

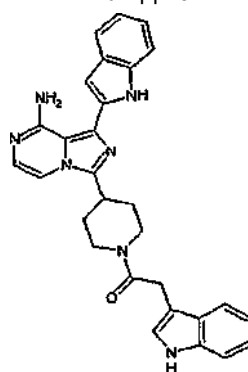
Приклад 39



1-(1H-індол-2-іл)-3-[1-(2-тієнілкарбоніл)піперидин-4-іл]імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[382] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась тіофен-2-карбонова кислота. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 443,22 [MH<sup>+</sup>].

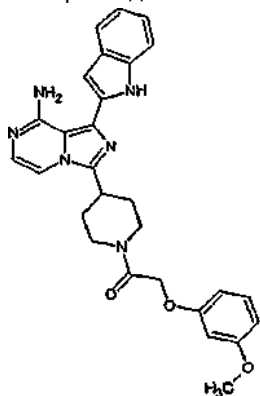
ПРИКЛАД 40



3-[1-(1H-індол-3-ілацетил)піперидин-4-іл]-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[383] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась індол-3-оцтова кислота. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 490,10 [MH<sup>+</sup>].

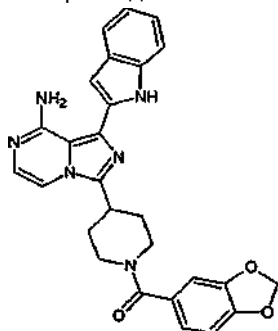
Приклад 41



1-((1H-індол-2-іл)-3-((3-метоксифенокси)ацетил)піперидин-4-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[384] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась 3-метоксифенокси)оцтова кислота. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 497,11 [MH<sup>+</sup>].

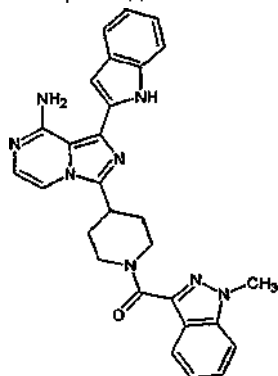
Приклад 42



3-((1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)карбоніл)піперидин-4-іл)-1-((1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[385] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась 1,3-бензодіоксол-5-карбонова кислота. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 481,05 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 43

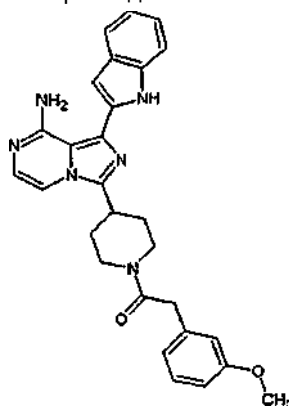


1-((1H-індол-2-іл)-3-((1-метил-1H-індазол-3-іл)карбоніл)піперидин-4-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[386] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась 1-метил-1H-індазол-3-карбонова кислота. MS (ES<sup>+</sup>):

m/z 491,04 [MH<sup>+</sup>].

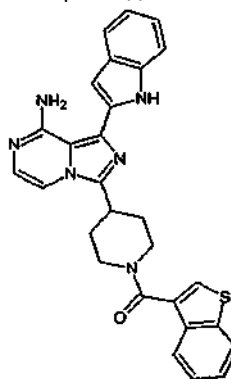
Приклад 44



1-((1H-індол-2-іл)-3-((3-метоксифеніл)ацетил)піперидин-4-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[387] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась 3-метоксифенілоцтова кислота. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 481,09 [MH<sup>+</sup>].

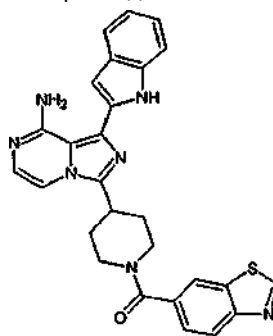
Приклад 45



3-((1-(1-бензотієн-3-іл)карбоніл)піперидин-4-іл)-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[388] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась бензотієн-3-карбонова кислота. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 493,01 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 46

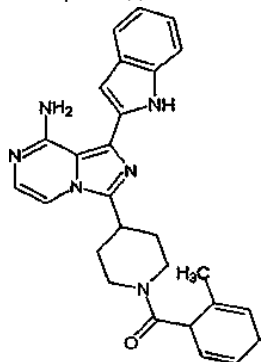


3-((1-(1,3-бензотіазол-6-іл)карбоніл)піперидин-4-іл)-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[389] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась

бензотіазол-6-карбонова кислота замість мурашиної кислоти. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 494,01 [MH<sup>+</sup>].

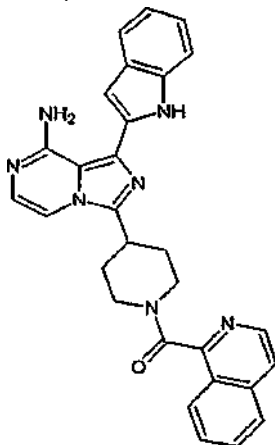
Приклад 47



1-(1H-індол-2-іл)-3-{1-[(2-метилциклогекса-2,5-дієн-1-іл) карбоніл]піперидин-4-іл}імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[390] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась 2-метилциклогекса-2,5-дієн-1-карбонова кислота. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 453,08 [MH<sup>+</sup>].

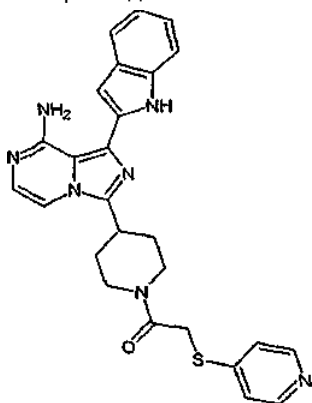
Приклад 48



1-(1H-індол-2-іл)-3-[1-(ізохінолін-1-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[391] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась ізохінолін-1-карбонова кислота. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 488,01 [MH<sup>+</sup>].

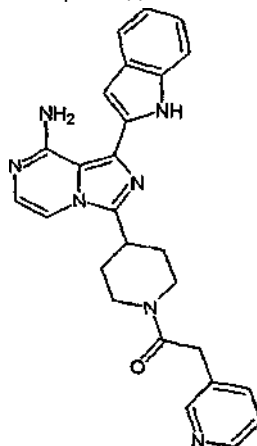
Приклад 49



1-(1H-індол-2-іл)-3-{1-[(піридин-4-ілтіо)ацетил]піперидин-4-іл}імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[392] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась (піридин-4-ілтіо)оцтова кислота. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 484,04 [MH<sup>+</sup>].

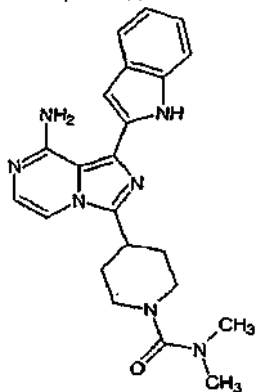
Приклад 50



1-(1H-індол-2-іл)-3-[1-(піридин-3-ілацетил)піперидин-4-іл}імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[393] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась піридин-3-ілоцтова кислота. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 452,07 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 51

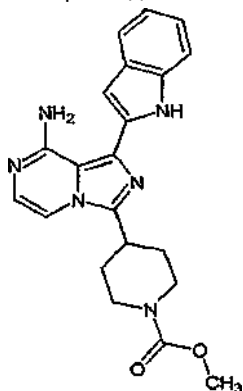


4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)-N,N-диметилпіперидин-1-карбоксамід

[394] Суміш 1-(1H-індол-2-іл)-3-піперидин-4-ілімідазо[1,5-а]піразин-8-амін гідрохлориду (30,0мг, 0,0679ммоль), N,N-диізо-пропілетиламіну (59,1мкл, 0,340ммоль) та диметилформаміду (1,00мл) була оброблена N,N-диметилкарбамоїлхлоридом (6,23мкл, 0,0679ммоль) та перемішувалася за кімнатної температури протягом години перед застосуванням напівпрепаративної ВЕРХ для одержання окремої титильної сполуки. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) ppm: 8,32 (br, s, 1H), 7,59-7,66 (m, 2H), 7,46 (d, 1H, J=8,3Гц), 7,15-7,22 (m, 1H), 7,01-7,10 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,82 (d, 2H, J=12,6Гц), 3,34-3,42 (m, 1H),

2,97-3,09 (m, 2H), 2,87 (s, 6H), 1,95-2,09 (m, 4H); MS (ES+): m/z 404,14 [MH+].

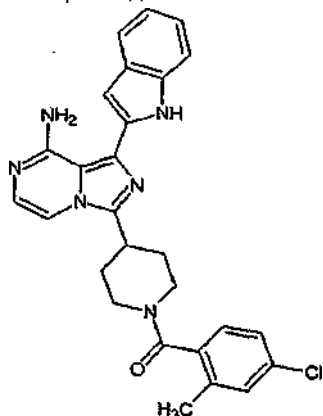
Приклад 52



Метил-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)піперидин-1-карбоксилат

[395] Суміш 1-(1H-індол-2-іл)-3-піперидин-4-іл імідазо[1,5-а]піразин-8-амін гідрохлориду (30,0мг, 0,0679ммоль), N,N-диізопропілетиламіну (59,1мкл, 0,340ммоль) та диметилформаміду (1,00мл) була оброблена метилхлороформатом (5,25мкл, 0,0679ммоль) і перемішувалася за кімнатної температури протягом години перед застосуванням напівпрепаративної ВЕРХ для виділення титульної сполуки. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) ppm: 8,32 (br. s., 1H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,46 (d, 1H, J=8,1Гц), 7,14-7,22 (m, 1H), 7,00-7,12 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, J=12,9Гц), 3,71 (s, 3H), 3,33-3,37 (m, 1H), 2,9-3,17 (m, 2H), 1,85-2,06 (m, 4H); MS (ES+): m/z 391,06 [MH+].

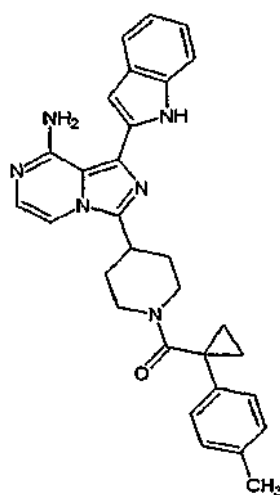
Приклад 53



3-[1-(4-хлор-2-метилбензоіл)піперидин-4-іл]-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[396] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась 4-хлор-2-метилбензойна кислота. MS (ES+): m/z 485,05 [MH+].

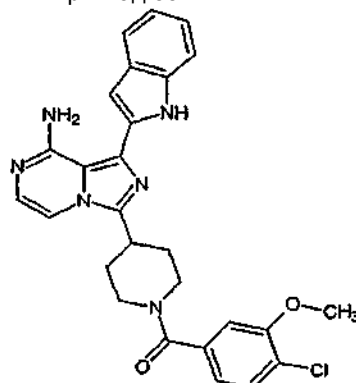
Приклад 54



1-(1H-індол-2-іл)-3-(1-((4-метилфеніл)циклопропіл)карбоніл)піперидин-4-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

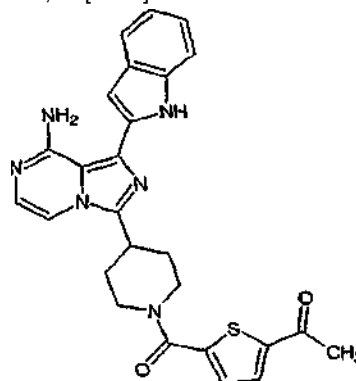
[397] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась 1-(4-метилфеніл)циклопропанкарбонова кислота. MS (ES+): m/z 491,11 [MH+].

Приклад 55



3-[1-(4-хлорметоксибензоіл)піперидин-4-іл]-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[398] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась 4-хлор-3-метоксибензойна кислота. MS (ES+): m/z 501,04 [MH+].



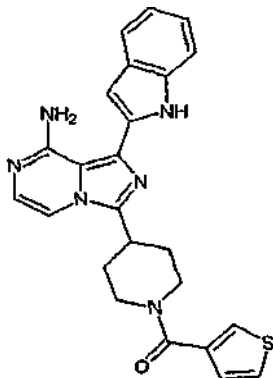
Приклад 56

1-(5-([4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)піперидин-1-іл]карбоніл)-2-

тієніл)етанон

[399] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась 5-ацетилтіофен-2-карбонова кислота. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 485,04 [MH<sup>+</sup>].

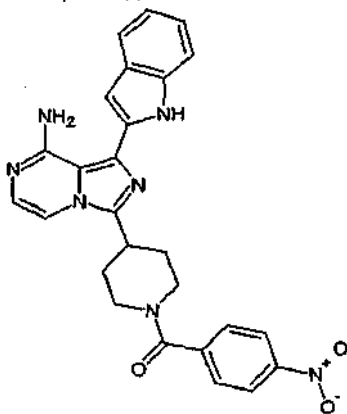
Приклад 57



1-(1H-індол-2-іл)-3-[1-(3-тієнілкарбоніл)піперидин-4-іл]імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[400] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась тіофен-3-карбонова кислота. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 443,04 [MH<sup>+</sup>].

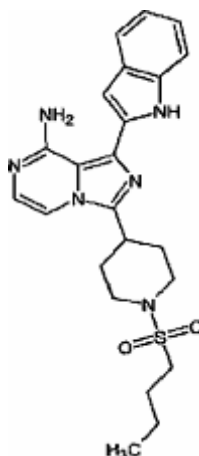
Приклад 58



1-(1H-індол-2-іл)-3-[1-(4-нітробензоіл)піперидин-4-іл]імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[401] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище, у Прикладі 26, з тією різницею, що замість мурашиної кислоти використовувалась 4-нітробензойна кислота. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 482,07 [MH<sup>+</sup>].

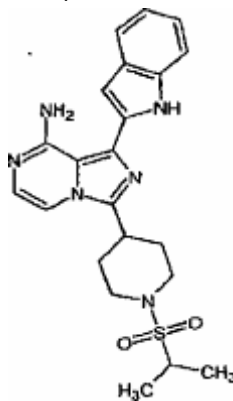
Приклад 59



(3-[1-(бутилсульфоніл)піперидин-4-іл]-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін)

[402] Розчин 1-(1H-індол-2-іл)-3-піперидин-4-іліндуазо(ілімідазо)[1,5-а]піразин-8-амін гідрохлориду (33,23мг, 0,075ммоль) у диметилформаміді (1мл) обробили N,N-диізопропіл-етиламіном (0,05мл, 0,3ммоль) та розчином бутансульфонілхлориду (9,42мг, 0,0602ммоль) в 1мл диметилформаміду. Суміш залишили для перемішування за кімнатної температури протягом 1 години й потім піддали мас-направленій препаративній ВЕРХ для одержання титильної сполуки. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц-DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,91 (t, 3H), 1,40-1,45 (m, 2H), 1,66-1,69 (m, 2H), 1,86-1,90 (m, 2H), 2,04-2,09 (m, 2H), 3,02-3,11 (m, 5H), 3,73-3,77 (m, 2H), 6,47 (bs, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 2H), 7,45 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,69 (d, J=5,2Гц, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z: 453,24 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 60

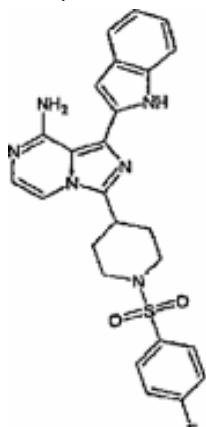


1-(1H-індол-2-іл)-3-[1-(ізопропілсульфоніл)піперидин-4-іл]імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[403] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 59, з тією різницею, що замість n-бутансульфонілхлориду використовувався ізопропан-2-сульфонілхлорид. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 439,27 [MH<sup>+</sup>].



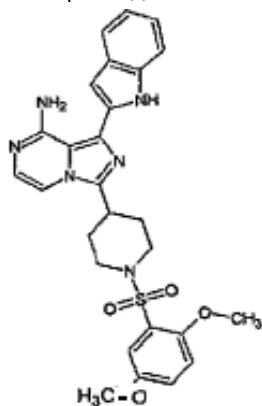
Приклад 61



3-{1-[(4-фторфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-a]піразин-8-амін

[404] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 59, з тією різницею, що замість н-бутансульфонілхлориду використовувався 4-фторбензенесульфоніл-хлорид. MS (ES +): m/z 491,15 [MH+].

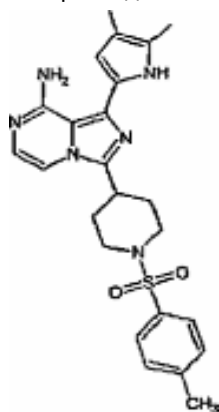
Приклад 62



3-{1-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-a]піразин-8-амін

[405] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 59, з тією різницею, що замість н-бутансульфонілхлориду використовувався 2,5-диметоксибензенесульфонілхлорид. MS (ES +): m/z 533,17 [MH+].

Приклад 63

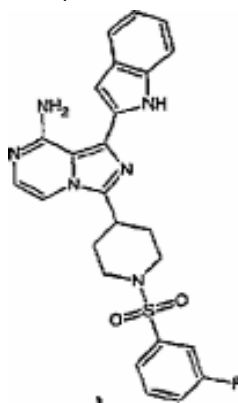


1-(1H-індол-2-іл)-3-{1-[(4-

метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}імідазо[1,5-a]піразин-8-амін

[406] Приготовлений відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 59, з тією різницею, що замість н-бутансульфонілхлориду використовувався 4-метилбензенесульфонілхлорид. MS (ES +): m/z 487,94 [MH+].

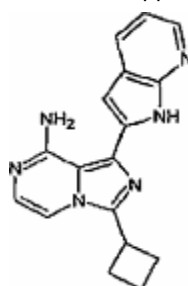
Приклад 64



3-{1-[(3-фторфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-a]піразин-8-амін

[407] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 59, з тією різницею, що замість н-бутансульфонілхлориду використовувався 3-фторбензенесульфонілхлорид. MS (ES +): m/z 491,92 [MH+].

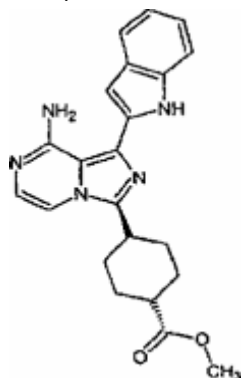
ПРИКЛАД 65



3-циклобутил-1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)імідазо[1,5-a]піразин-8-амін

[408] 3-циклобутил-1-[1(2-триметилсилілетоксиметил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]імідазо[1,5-a]піразин-8-амін (35мг, 0,08ммоль) перемішувався з концентрованим HCl протягом 15хв. Суміш була сконцентрована у вакуумі та очищена шляхом мас-направленої препаративної ВЕРХ для одержання титульної сполуки. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,92-2,00 (m, 1H), 2,07-2,14 (m, 1H), 2,43 -2,47 (m, 4H), 3,93-4,01 (m, 1H), 6,35 -6,49 (bs, 2H), 6,64- 6,70 (m, 1H), 7,03 -7,10 (m, 2H), 7,39-7,49 (m, 1H), 7,95-8,00 (m, 1H), 8,18-8,23 (m, 1H), 11,91 (bs, 1H). MS (ES+): m/z: 305,17 [MH+].

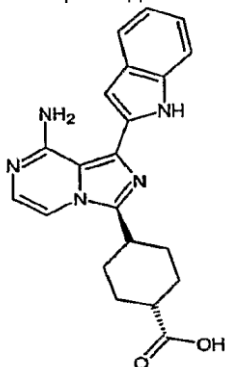
## Приклад 66



Метил-транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексанекарбоксилат

[409] Починаючи із транс-метил-4-(8-хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексанекарбоксилату, титульна сполука була отримана за допомогою процедур, аналогічних до описаних у Прикладі 10.  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 400 МГц):  $\delta$  11,42 (br s, 1H), 7,70 (d,  $J=4,0$ Гц, 1H), 7,58 (d,  $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46 (d,  $J=8,0$ Гц, 1H), 7,30-6,90 (m, 3H), 6,63 (br s, 1H), 6,44 (br s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,03 (m, 4H), 1,80-1,50 (m, 4H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  390,28 [MH<sup>+</sup>].

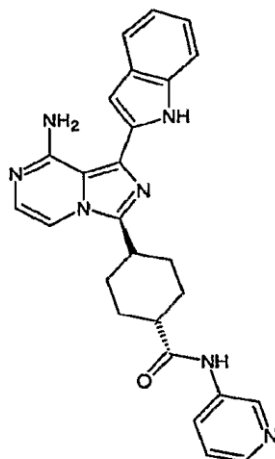
## Приклад 67



транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексанекарбонова кислота

[410] Суміш 37% HCl (30мл) та метил-транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексанекарбоксилату (500,0мг, 1,28ммоль) перемішувалася протягом 18 годин за кімнатної температури. Суміш, отримана в результаті реакції, потім була сконцентрована у вакуумі, а залишок був промитий диетиловим ефіром (3×10мл) та етилацетатом (2×10мл), потім крижаним (за температурою) ацетонітрилом (10мл) з метою одержання 0,3г заданого продукту.  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 400 МГц):  $\delta$  12,15 (brs, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,45 (br s, 2H), 7,97 (d,  $J=6,4$ Гц, 1H), 7,63 (d,  $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50 (dd,  $J=8,0$ , 0,4Гц, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,13 (d,  $J=6,0$ Гц, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,83 (d,  $J=1,6$ Гц, 1H), 3,27 (td,  $J=11,6$ , 3,2, 3,2Гц, 1H), 2,33 (td,  $J=10,8$ , 3,2, 3,2Гц, 1H), 2,05 (m, 4H), 1,73 (m, 2H) та 1,58 (mz, 2H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  376,05 [MH<sup>+</sup>].

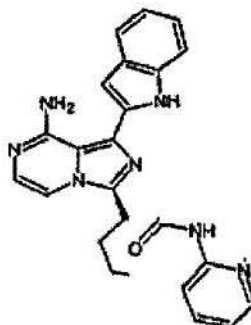
## Приклад 68



транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)-N-піридин-3-ілциклогексанекарбоксамід

[411] Суспензія 3-амінопіридину (40мг, 0,43 ммоль) у толуолі (1,3мл) була оброблена 2М розчину триметилалюмінію в толуолі (0,3мл, 0,60ммоль). Через 25хв. отриманий розчин був оброблений метил-транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексанекарбоксилатом (30мг, 0,08ммоль), і суміш перемішувалася за кімнатної температури всю ніч. Суміш потім перемішувалася з 2М NaOH (20мл) та етилацетатом (20мл) протягом 10хв., потім органічна фаза була відділена, а водна проекстрагована EtOAc (3×15мл). Об'єднані органічні фракції були промиті водою (20мл) та сольовим розчином (20мл), потім зневоднені над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та сконцентровані у вакуумі для одержання сирого продукту, який був підданий мас-направлений препаративній ВЕРХ для одержання чистого заданого продукту.  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO $_3$  400 МГц):  $\delta$  11,45 (br s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,77 (d,  $J=2,4$ Гц, 1H), 8,25 (d,  $J=4,8$ Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (dd,  $J=8,0$ , 1,6Гц, 1H), 7,71 (d,  $J=5,2$ Гц, 1H), 7,59 (d,  $J=7,6$ Гц, 1H), 7,46 (d,  $J=8,4$ Гц, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,15-7,00 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,42 (br s, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,15-1,95 (m, 4H), та 1,85-1,65 (m, 4H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  452,17 [MH<sup>+</sup>].

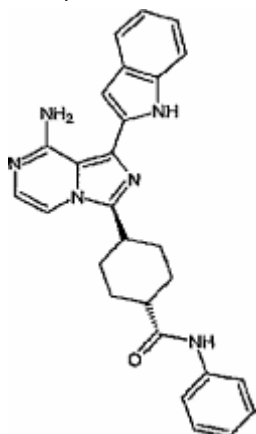
## Приклад 69



транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)-N-піридин-2-ілциклогексанекарбоксамід

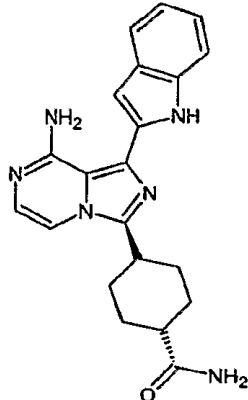
[412] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 68, з тією різницею, що замість 3-амінопіридину використовувався 2-амінопіридин. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  452,17 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 70



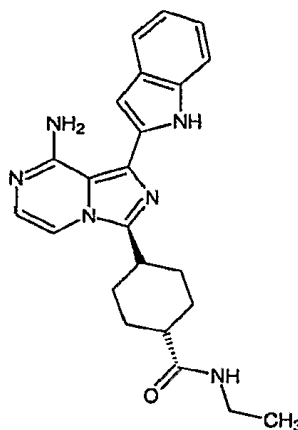
транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)-N-фенілциклогексанкарбоксамід  
[413] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 68, з тією різницею, що замість 3-амінопіридину використовувався анілін. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 451,16 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 71



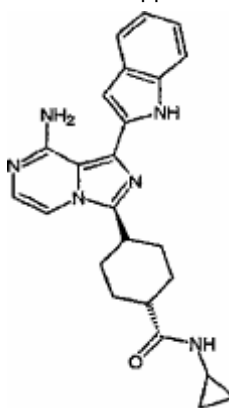
транс-4-[8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексанкарбоксамід  
[414] транс-4-(8-аміно-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексанкарбоксамід (40мг, 0,10ммоль), 1-(трет-бутоксикарбоніл)-1H-індол-2-боронова кислота (33мг, 0,12ммоль) та карбонат натрію (33мг, 0,31ммоль) були додані до розчину DME:вода (5:1) (2мл), і суміш була піддана дегазації аргеном протягом 10хв. Потім був доданий тетракіс(трифенілфосфін) палладій (0) (8,0мг, 0,007ммоль), і суміш, отримана в результаті реакції, протягом 1 години піддавалася мікрохвильовому опроміненню за температури 110°C. Суміш була сконцентрована у вакуумі, розчинена у диметилсульфоксиді, і очищена мас-направленою препаративною ВЕРХ для одержання заданого продукту. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 МГц): δ 11,50 (br s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,46 (dd, J=7,6, 0,4Гц, 1H), 7,25 (br s, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 6,70 (br s, 1H), 6,69 (br s, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,10-1,80 (m, 4H) та 1,65 (m, 4H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 375,17 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 72



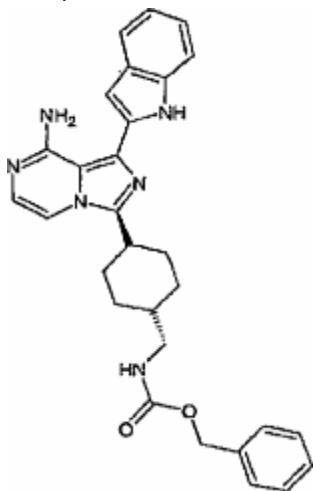
транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)-N-етилциклогексанкарбоксамід  
[415] Гідрохлорид етиламіну (30мг, 0,37ммоль), 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроний тетрафторборат (35мг., 0,11ммоль) та N,N-диізопропілетиламін (80мл, 0,53ммоль) були додані до розчину транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексанкарбонової кислоти (25мг, 0,07ммоль) у безводному диметилформаміді. Після завершення реакції (відповідно до спостереження LCMS), суміш була додана до насиченого водного розчину бікарбонату натрію (10мл). Осад, отриманий у результаті, був зібраний шляхом фільтрації та промитий холодним ацетонітрилом (3×10мл), для одержання 13мг. заданого продукту. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 МГц): δ 11,41 (br s, 1H), 7,75 (dd, J=4,0, 4,0Гц, 1H), 7,69 (d, J=4,0Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,0, 4,0Гц, 1H), 7,45 (d, J=4,0, 4,0Гц, 1H), 7,12 (dd, J=8,0, 8,0Гц, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,43 (br s, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,66 (m, 4H) та 1,02 (t, J=4,0Гц, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 403,09 [MH<sup>+</sup>].

ПРИКЛАД 73



транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)-N-циклопропілциклогексанкарбоксамід  
[416] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 72, за винятком того, що замість етиламіну використовували циклопропіламін. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 415,22 [MH<sup>+</sup>].

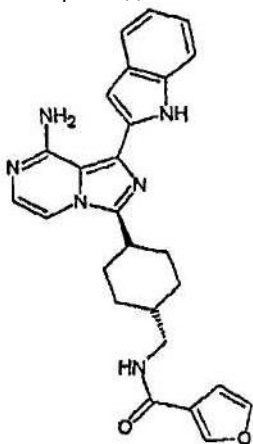
Приклад 74



Бензил{[транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]метил}карбамат

[417] Суміш бензил-[[транс-4-(8-аміно-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]метил}карбамату (1,00г, 0,00180моль), 1-(трет-бутоксикарбоніл)-1H-індол-2-боронової кислоти (0,517г, 0,00198моль), 1,2-діметоксietану (7,7мл), води (1,4мл, 0,081моль) та карбонату цезію (1,17г, 0,00360моль) була дегазована три рази, оброблена тетра-кис(трифенілфосфін)палладієм (0) (200мг, 0,0002моль) і ще раз дегазована. Отримана суміш протягом ночі підігрівалася за температури 100°C перед розведенням EtOAc (40мл), промита водою (2×30мл) та сольовим розчином (20мл), потім зневоднена над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та сконцентрована у вакуумі. Сирий продукт, відділений таким чином, був прохроматографований на силікагелі з елюцією гексаном → EtOAc: гексан: 5% 2M NH<sub>3</sub> в MeOH 1:1:0,05 для одержання титульної сполуки. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,13-1,22 (m, 2H), 1,75-1,86 (m, 2H), 1,94-1,97 (m, 2H), 2,11-2,13 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 3,12-3,16 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,69 (br, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,13-7,15 (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 5H), 7,42 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,4Гц, 1H), 9,09 (br, 1H). MS (ES +): m/z 495 [MH<sup>+</sup>].

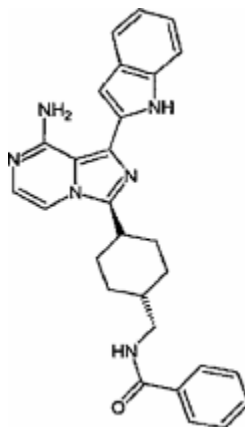
Приклад 75



N-[[транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]метил]-3-фурамід

[418] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 22, за винятком того, що замість оцтової кислоти використовували 2-фуурокарбонову кислот. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 455,20 [MH<sup>+</sup>].

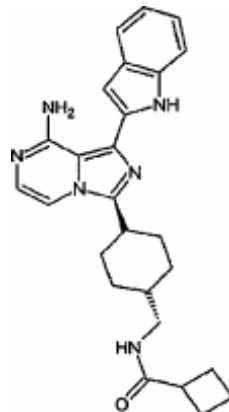
Приклад 76



N-[[транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]метил]бензамід

[419] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 22, за винятком того, що замість оцтової кислоти використовували бензойну кислоту. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 465,25 [MH<sup>+</sup>].

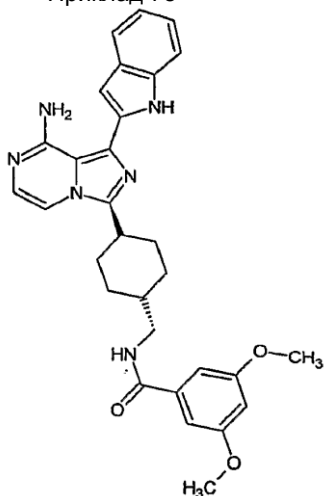
Приклад 77



N-[[транс-4-(8-Аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]метил}циклобутенкарбоксамід

[420] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 22, за винятком того, що замість оцтової кислоти використовували циклобутанкарбонову кислоту. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 443,25 [MH<sup>+</sup>].

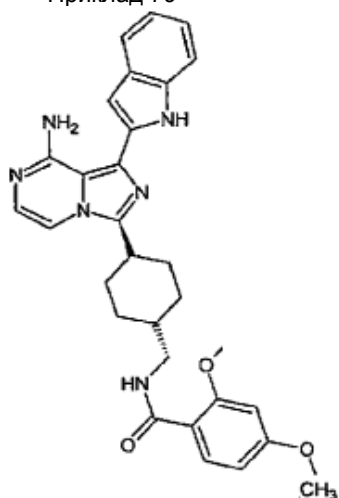
Приклад 78



N-([транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]метил)-3,5-диметоксибензамід

[421] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 22, за винятком того, що замість оцтової кислоти використовували 3,5-диметоксибензойну кислоту. MS (ES+): m/z 525,35 [MH+].

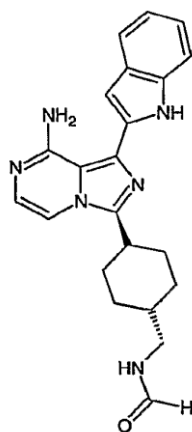
Приклад 79



N-([транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]метил)-2,4-диметоксибензамід

[422] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 22, за винятком того, що замість оцтової кислоти використовували 2,4-диметоксибензойну кислоту. MS (ES+): m/z 525,33 [MH+].

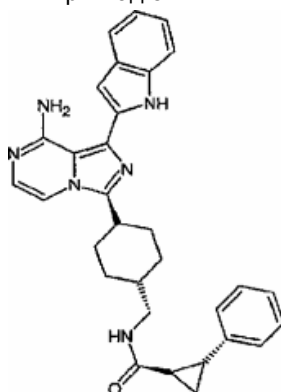
Приклад 80



N-([транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]метил)формамід

[423] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 22, за винятком того, що замість оцтової кислоти використовували мурашину кислоту. MS (ES +): m/z 389,10 [MH +].

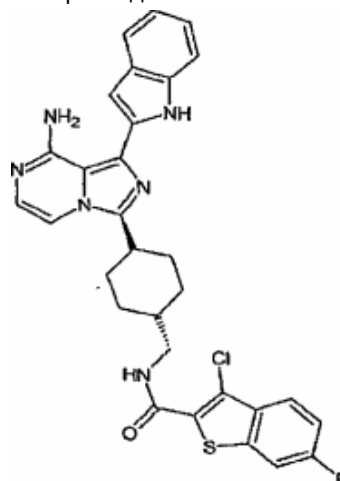
Приклад 81



(1R,2R)-N-([транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]метил)-2-фенілциклопропанкарбоксамід

[424] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 22, за винятком того, що замість оцтової кислоти використовували (1R,2R)-2-фенілциклопропан-карбонову кислоту. MS (ES+): m/z 505,30 [MH+].

Приклад 82

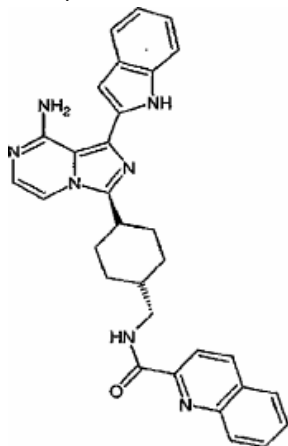


N-([транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-

іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]метил}-3-хлор-6-фторбензо[б]тіофен-2-карбоксамід

[425] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 22, за винятком того, що замість оцтової кислоти використовували 3-хлор-6-фторбензо[б]тіофен-2-карбонову кислоту. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 573,35 & 575,31 [MH<sup>+</sup>].

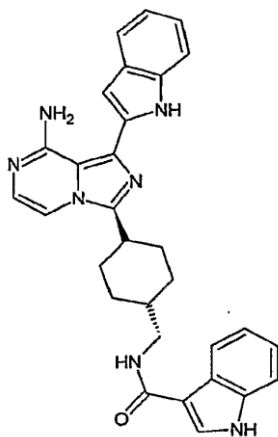
Приклад 83



N-([транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]метил}ізохінолін-2-карбоксамід

[426] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 22, за винятком того, що замість оцтової кислоти використовували ізохінолін-2-карбонову кислоту. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 516,40 [MH<sup>+</sup>].

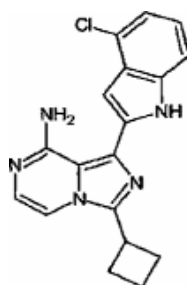
Приклад 84



N-{транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]метил}індол-3 карбоксамід

[427] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 22, за винятком того, що замість оцтової кислоти використовували індол-3-карбонову кислоту. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 505,46 [MH<sup>+</sup>].

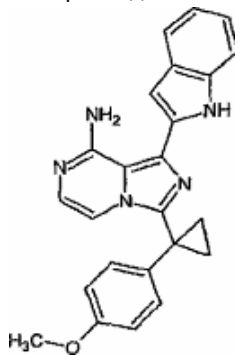
Приклад 85



1-(4-хлор-1H-індол-2-іл)-3-циклобутилімідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[428] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 2, за винятком того, що замість 1-(трет-бутоксикарбоніл)-1H-індол-2-боронової кислоти використовували 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-хлор-1H-індол-2-боронову кислоту. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц-DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,91-1,98 (m, 1H), 2,08-2,15 (m, 1H), 2,42-2,46 (m, 4H), 3,97-4,00 (m, 1H), 6,42 (bs, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,09-7,14 (m, 3H), 7,43-7,47 (m, 2H) та 11,83 (bs, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 338,26 [MH<sup>+</sup>].

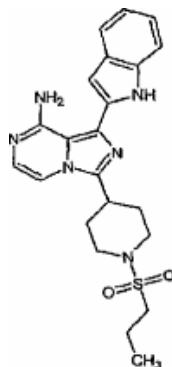
Приклад 86



1-(1H-індол-2-іл)-3-[1-(4-метоксифеніл)циклопропіл]імідазо [1,5-а]піразин-8-амін

[429] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 2, за винятком того, що замість циклобутанкарбонової кислоти використовували 4-метоксифенілциклопропанкарбонову кислоту. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,46 (s, 2H), 1,58 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,78 (d, J=8,80Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,98 (d, J=5,13Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,80Гц, 2H), 7,15 (t, J=7,52Гц, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,44 (d, J=8,07Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,07Гц, 1H) та 9,36 (br. s., 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 396,15 [MH<sup>+</sup>].

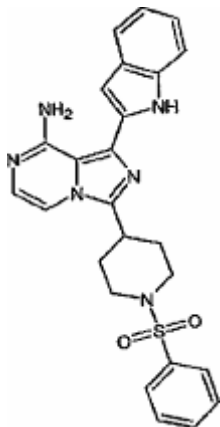
Приклад 87



1-(1H-індол-2-іл)-3-[1-(пропілсульфоніл)піперидин-4-іл]імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[430] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 59, за винятком того, що замість н-бутансульфонілхлориду використовували пропан-2-сульфонілхлорид. MS (ES+): m/z 439,06 [MH+].

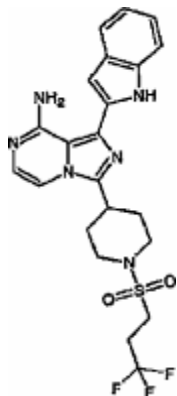
Приклад 88



1-(1H-індол-2-іл)-3-[1-(фенілсульфоніл)піперидин-4-іл]імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[431] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 59, за винятком того, що замість н-бутансульфонілхлориду використовували бензолсульфонілхлорид. MS (ES+): m/z 473,29 [MH+].

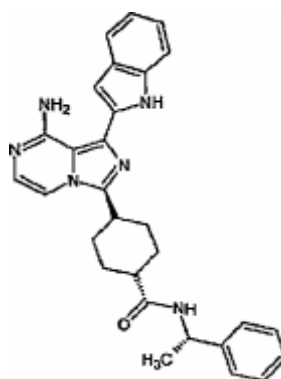
Приклад 89



1-(1H-індол-2-іл)-3-[1-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]піперидин-4-іл]імідазо[1,5-а]піразин-8-амін

[432] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище в Прикладі 59, за винятком того, що замість н-бутансульфонілхлориду використовували 3,3,3-трифторпропан-1-сульфоніл-хлорид. MS (ES+): m/z 493,19 [MH+].

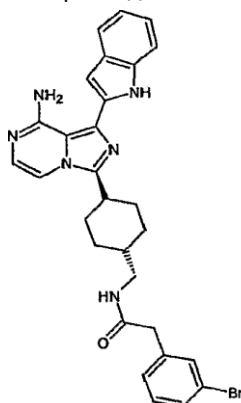
Приклад 90



транс-3-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазол[1,5-а]піразин-3-іл)-N-[(1S)-1-фенілетил]циклогексанкарбоксамід

[433] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище для ПРИКЛАДА 72, за винятком того, що замість циклопропіламіну використовували (1S)-1-фенілетанамін. MS (ES+): m/z 479,11 [MH+].

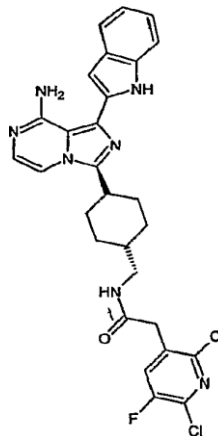
Приклад 91



N-[(транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазол[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил)метил](3-бромфеніл)ацетамід

[434] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище для ПРИКЛАДА 22, за винятком того, що замість оцтової кислоти використовували 3-бромфенілоцтову кислоту. MS (ES+): m/z 557,21 і 559,20 [MH+].

Приклад 92

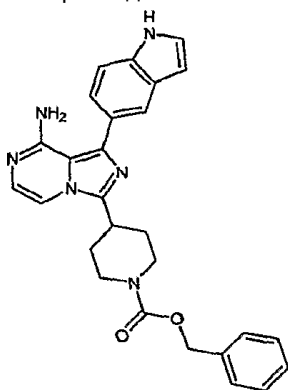


N-[(транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазол[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил)метил](2,6-дихлор-3-флуорфеніл)ацетамід

іл)циклогексил]метил}(2,6-дихлор-5-фторопіридин-3-іл)ацетамід

[435] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище для ПРИКЛАДА 22, за винятком того, що замість оцтової кислоти використовували (2,6-дихлор-5-фторопіридин-3-іл) оцтову кислоту. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 522,21 [MH<sup>+</sup>].

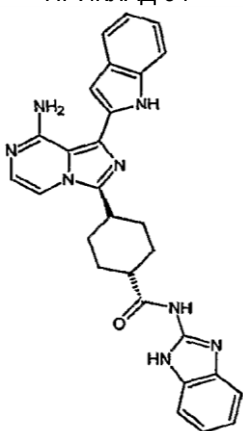
Приклад 93



Бензил-4-[8-аміно-1-(1H-індол-5-іл)імідазол[1,5-а]піразин-3-іл]піперидин-1-карбоксилат

[436] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище для ПРИКЛАДА 24, за винятком того, що замість 1-(трет-бутоксикарбоніл)-1H-індол-2-боронової кислоти використовували індол-5-боронову кислоту. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 494,97 [MH<sup>+</sup>].

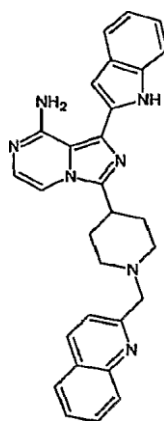
ПРИКЛАД 94



транс-4-(8-аміно-1-(1H-індол-2-іл)імідазол[1,5-а]піразин-3-іл)-N-бензімідазол-2-ілциклогексанкарбоксамід

[437] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище для ПРИКЛАДА 68, за винятком того, що замість 3-амінопіридину використовували 2-амінобензімідазол. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 490,97 [MH<sup>+</sup>].

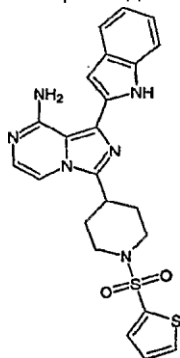
Приклад 95



1-(1H-індол-2-іл)-3-[1-(хінолін-2-ілметил)піперидин-4-іл]імідазол[1,5-а]піразин-8-амін

[438] Розчин 1-(1H-індол-2-іл)-3-піперидин-4-ілімідазол [1,5-а]піразин-8-амін гідрохлориду (30мг, 0,09мкмоль), 2-формілхіноліну (17мг, 0,11мкмоль) та триетиламіну (0,019мл, 0,14мкмоль) в 1,4-діоксані (1мл) був оброблений ціаноборгідридом натрію (5,7мг, 0,090мкмоль) і розігрітий у мікрохвильовій печі при 300Вт, 120°C за 20хв. Суміш була сконцентрована у вакуумі, осад був розчинений у метиловому спирті, нанесений на іонообмінний картридж SCX, а потім елююваний за допомогою 1M NH<sub>4</sub>OH у метиловому спирті. Отриманий у такий спосіб напівочищений матеріал був потім підданий напівпрепаративній ВЕРХ, щоб одержати бажаний продукт. <sup>1</sup>H NMR (400МГц, MeOD) δ ppm 2,13-2,33 (m, 4H), 2,90 (t, J=10,86, 9,60Гц, 2H), 3,47 (d, J=10,11Гц, 2H), 4,29 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,02-7,11 (m, 2H), 7,19 (t, J=8,08, 7,07Гц, 1H), 7,47 (d, J=9,09Гц, 1H), 7,58-7,65 (m, 3H), 7,69 (d, J=8,59Гц, 1H), 7,80 (t, J=8,34, 6,82Гц, 1H), 7,96 (d, J=7,33Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,34Гц, 1H) та 8,39 (d, J=8,59Гц, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 474,23 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 96

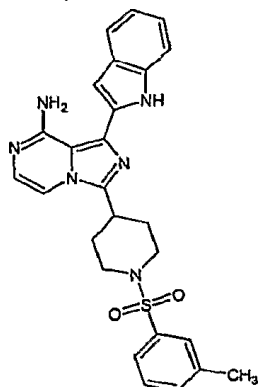


1-(1H-індол-2-іл)-3-[1-(2-тієнілсульфоніл)піперидин-4-іл]імідазол[1,5-а]піразин-8-амін

[439] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище для ПРИКЛАДА 59, за винятком того, що замість n-бутансульфонілхлориду використовували тіофен-2-сульфонілхлорид. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 479,16 [MH<sup>+</sup>].



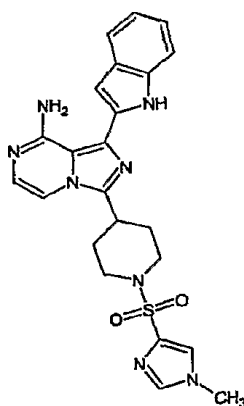
Приклад 97



1-(1H-індол-2-іл)-3-{1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}імідазол[1,5-а]піразин-8-амін

[440] Складений відповідно до процедури, описаної вище для ПРИКЛАДА 59, за винятком того, що замість н-бутансульфоніл хлориду використовували 3-метилбензолсульфоніл-хлорид. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 487,94 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 98



1-(1H-індол-2-іл)-3-{1-[(1-метил-1H-імідазол-4-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл}імідазол[1,5-а]піразин-8-амін

[441] Отриманий відповідно до процедури, описаної вище для ПРИКЛАДА 59, за винятком того, що замість н-бутансульфоніл хлориду використовували

1-метил-1H-імідазол-4-сульфонілхлорид. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 477,20 [MH<sup>+</sup>].

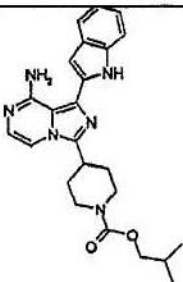
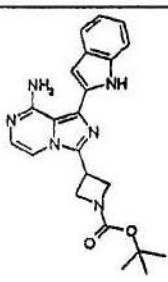
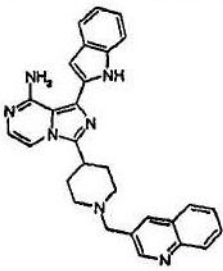
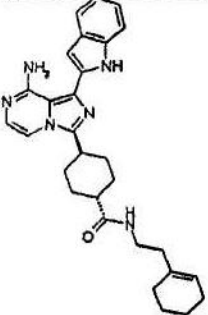
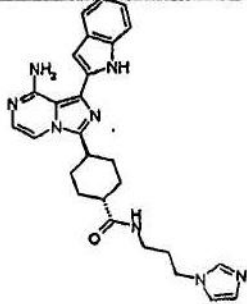
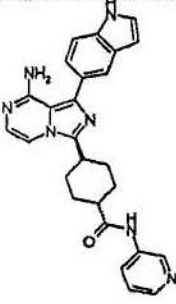
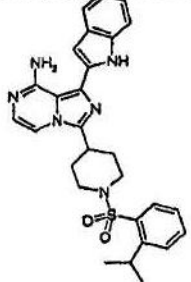
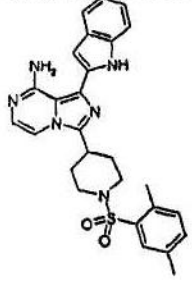
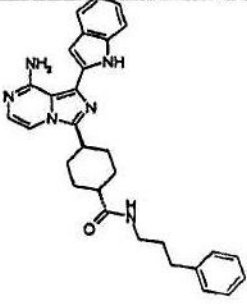
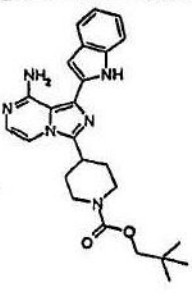
[442] Наступні приклади ілюструють сполуки, отримані за допомогою процедур, описаних вище, з використанням способів хімічного синтезу, де це необхідно, відомих у даній галузі техніки.

Пр №	Структура	MH <sup>+</sup>	Пр №	Структура	MH <sup>+</sup>
99		500,93 502,91	100		433,06

291

94070

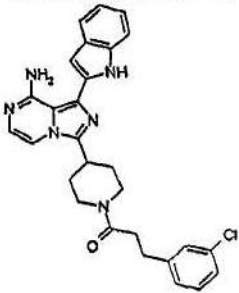
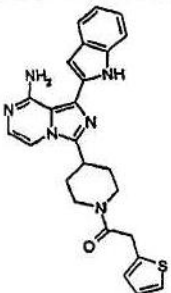
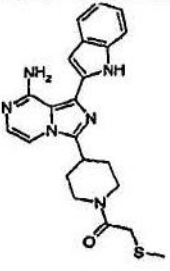
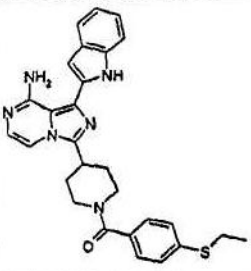
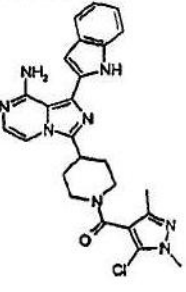
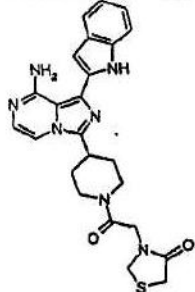
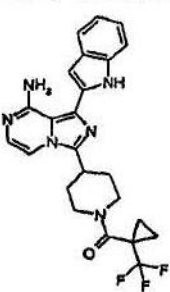
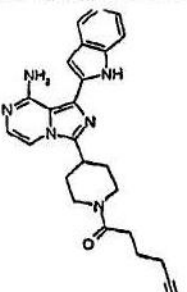
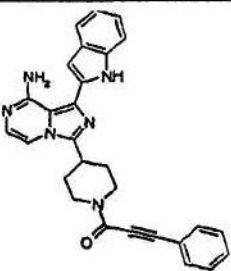
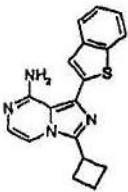
292

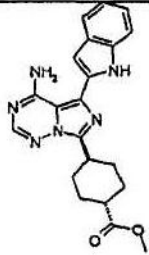
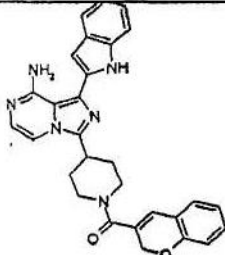
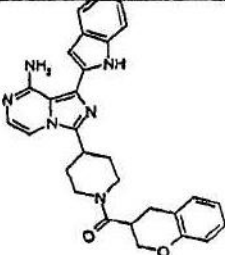
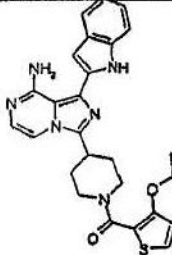
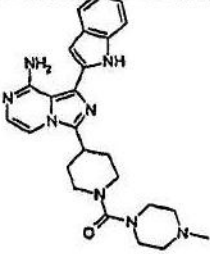
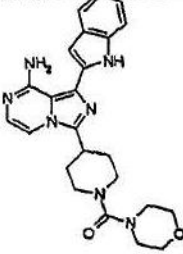
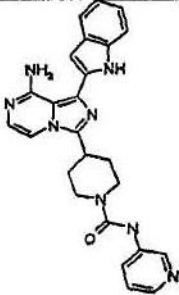
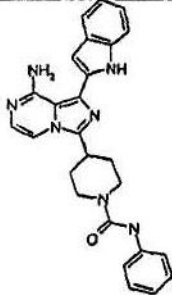
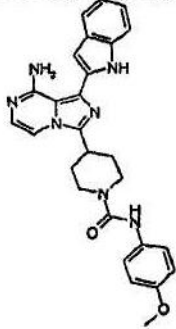
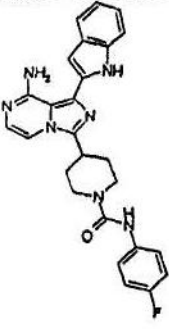
101		433,02	102		404,96
103		474,23	104		483,00
105		483,27	106		452,04
107		514,92	108		500,89
109		492,92	110		447,01

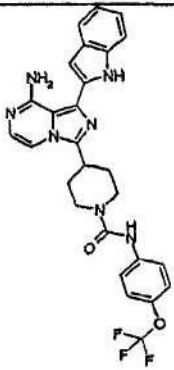
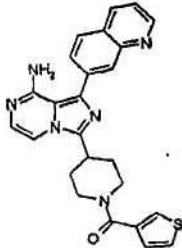
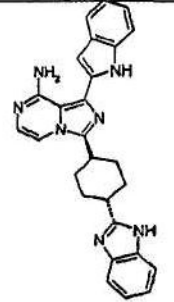
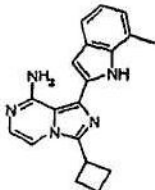
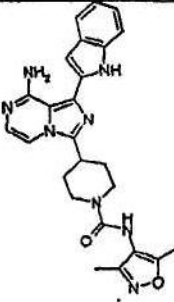
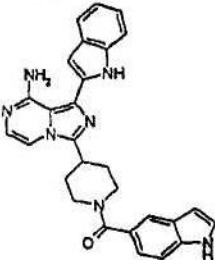
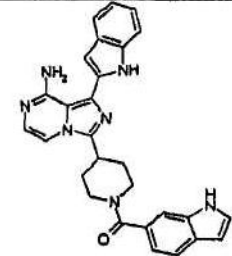
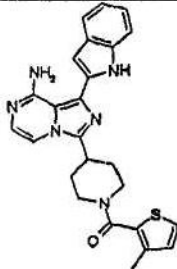
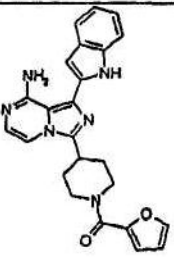
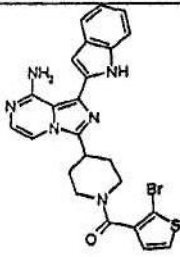
293

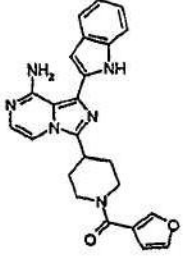
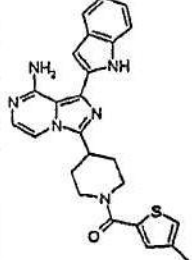
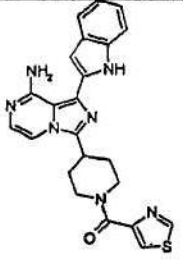
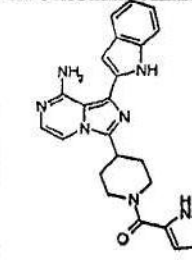
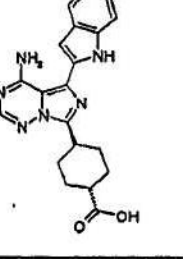
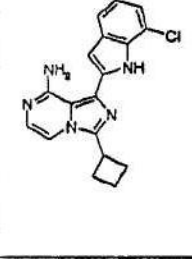
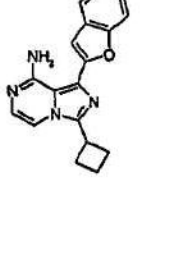
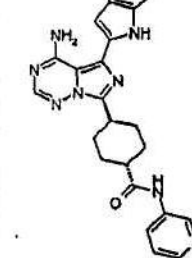
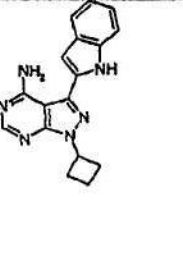
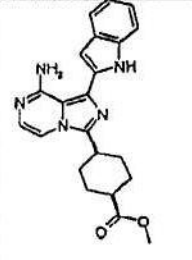
94070

294

111		498,93 500,90	112		456,90
113		420,97	114		496,91
115		488,91	116		475,91
117		468,84	118		426,99
119		461,00	120		320,86

121		391,23	122		490,97
123		493,18	124		487,09
125		459,01	126		446,15
127		452,98	128		451,97
129		481,95	130		470,00

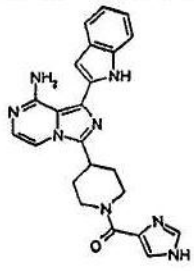
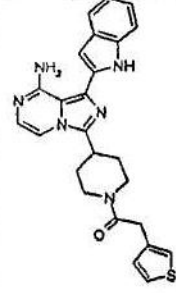
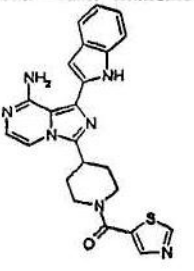
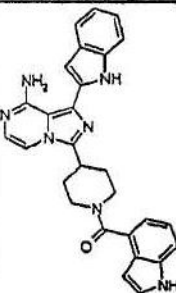
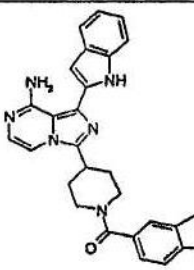
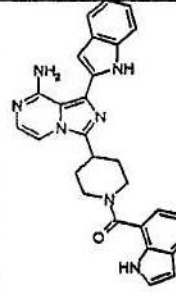
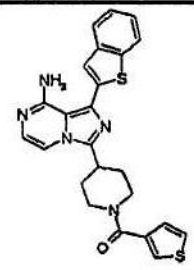
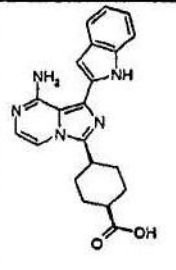
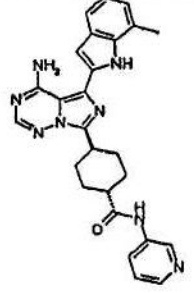
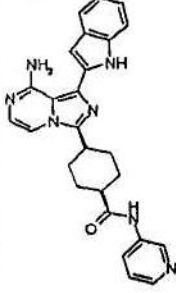
131		535,91	132		454,97
133		448,02	134		318,03
135		470,96	136		475,92
137		475,92	138		457,08
139		426,92	140		521,03 523,08

141		427,05	142		457,02
143		444,20	144		425,91
145		376,98	146		337,97 339,92
147		304,95	148		452,95
149		305,20	150		389,83

301

94070

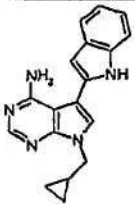
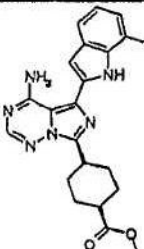
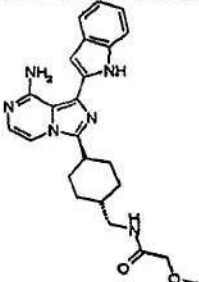
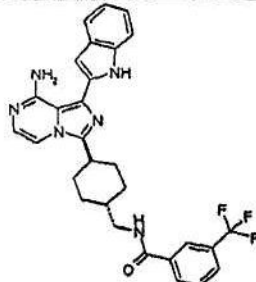
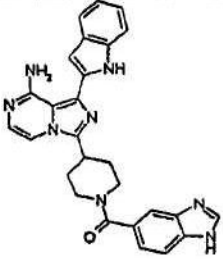
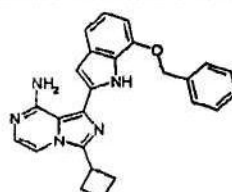
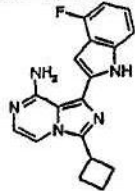
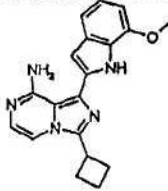
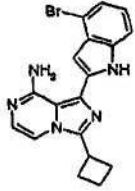
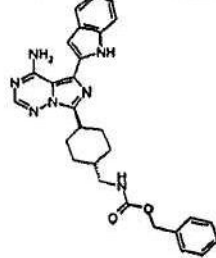
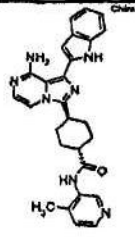
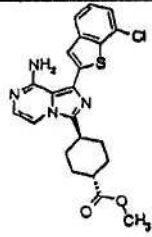
302

151		426, 97	152		456, 79
153		443, 97	154		475, 94
155		492, 76	156		475, 85
157		460, 13	158		375, 98
159		466, 97	160		451, 98

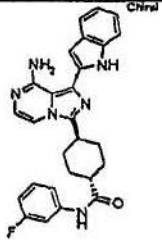

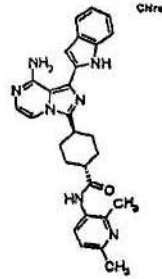
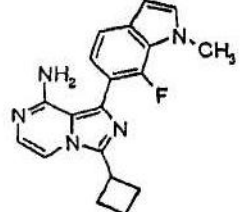
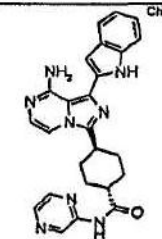
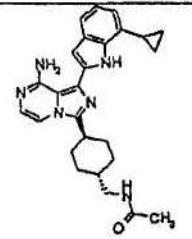
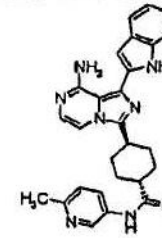
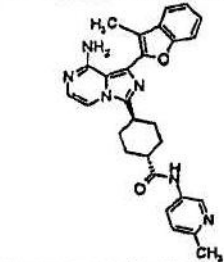
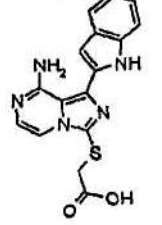
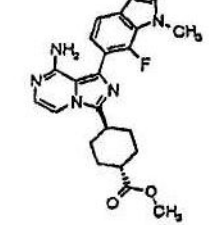
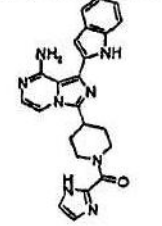
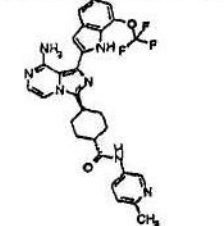
303

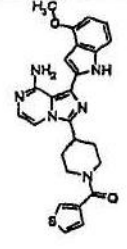
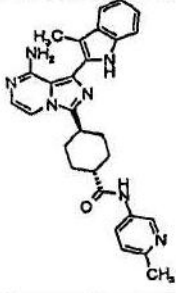
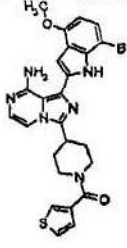
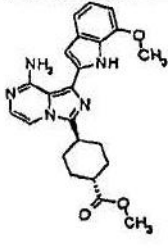
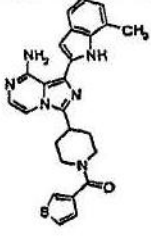
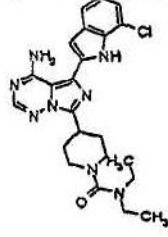
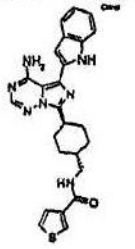
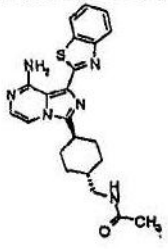
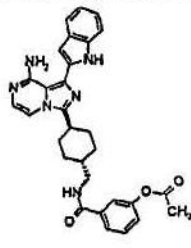
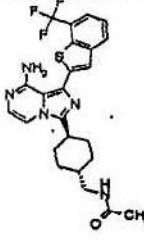
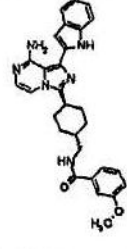
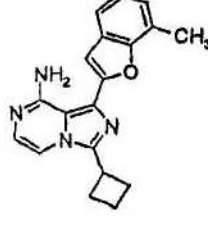
94070

304

161		304,19	162		405,02
163		433,18	164		532,90
165		476,95	166		410,02
167		321,92	168		333,87
169		381,83 383,72	170		495,97
171		465,96	232		440,89 442,86



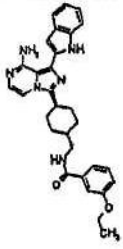
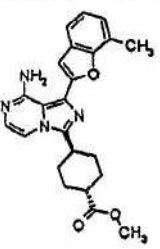
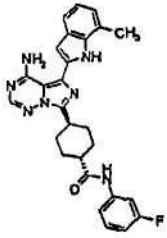
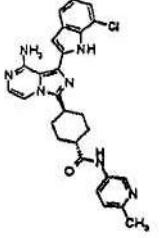
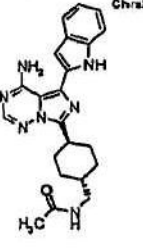
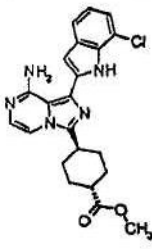
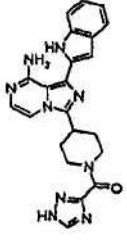
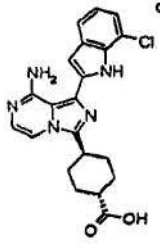
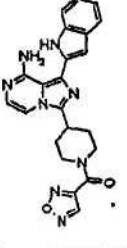
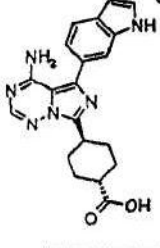
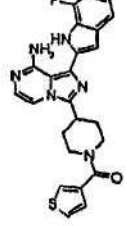
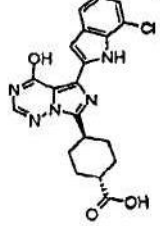
172		468, 84 470, 50	233		354, 74 356, 98
173		480, 20	234		335, 84
174		452, 97	235		442, 96
175		466, 20	236		480, 98
176		339, 92	237		421, 83
177		426, 91	238		549, 91

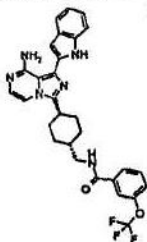
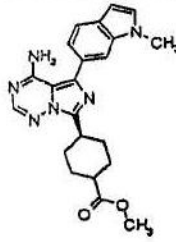
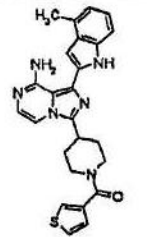
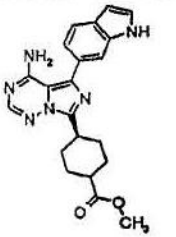
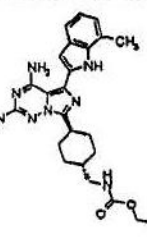
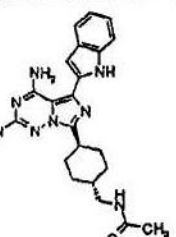
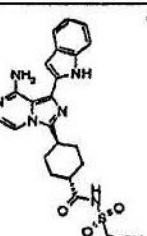
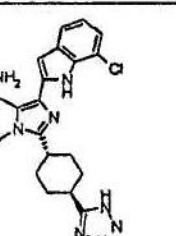
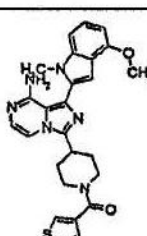
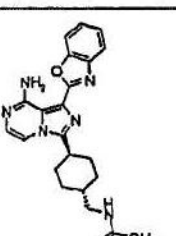
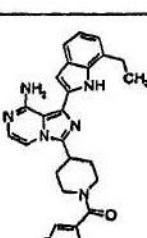
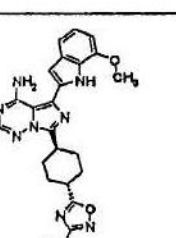
178		472,62	239		480,02
179		550,68 552,50	240		419,89
180		456,63	241		467,92
181		471,89	242		420,97
182		523,93	243		487,97
183		496,05	244		319,00

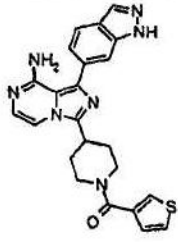
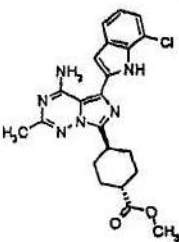
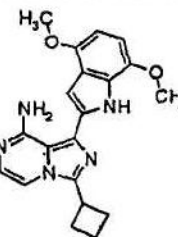
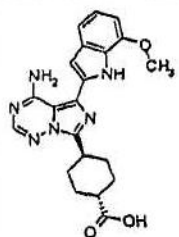
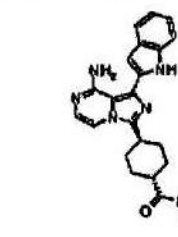
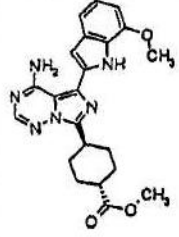
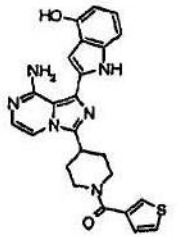
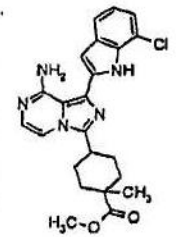
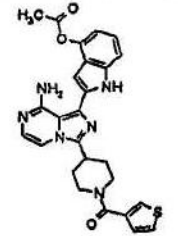

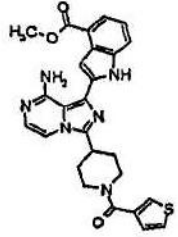
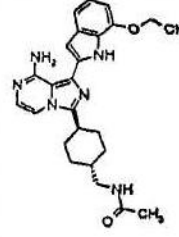
309

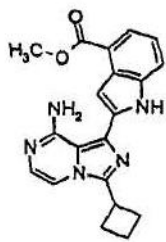
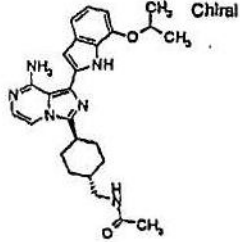
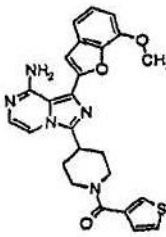
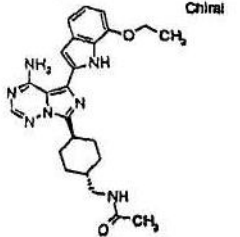
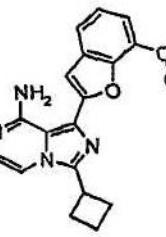
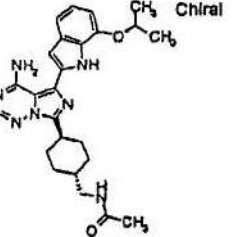
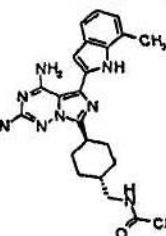
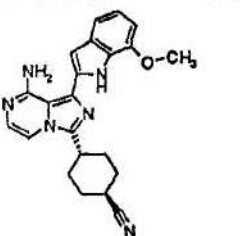
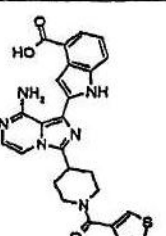
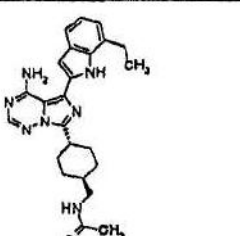
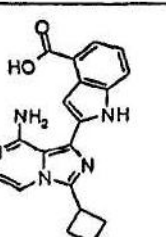
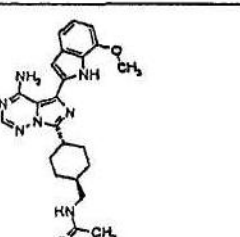
94070

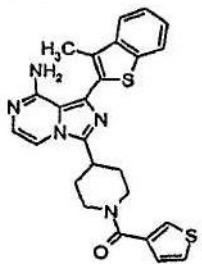
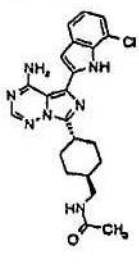
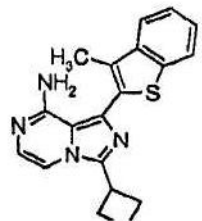
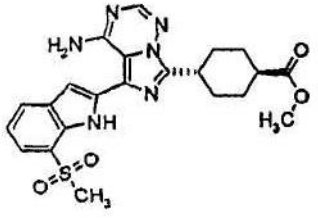
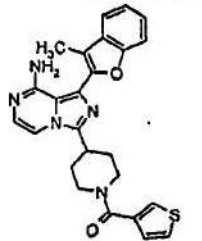
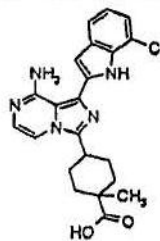
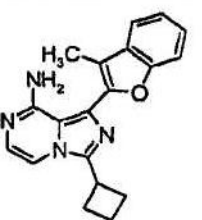
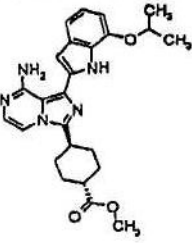

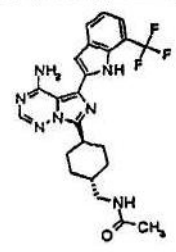
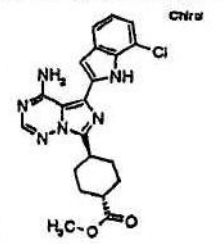
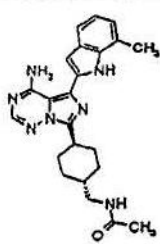
310

184		510,00	245		405,03
185		483,89	246		499,95 501,96
186		404,18	247		423,83 425,93
187		427,93	248		409,95 411,90
188		428,88	249		376,99
189		460,66	250		412,06 414,03

191	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)C(=O)O</chem>	548,72	251	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)C(=O)O</chem>	404,96
192	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)C(=O)O</chem>	456,86	252	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)C(=O)O</chem>	391,01
193	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)C(=O)O</chem>	525,25	253	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)C(=O)O</chem>	419,12
194	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)C(=O)O</chem>	467,21	254	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)C(=O)O</chem>	434,04
195	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)C(=O)O</chem>	486,96	255	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)C(=O)O</chem>	405,03
196	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)C(=O)O</chem>	470,97	256	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)C(=O)O</chem>	445,01

197		444,00	257		438,94 440,89
198		363,89	258		406,98 406,99
199		403,07	259		421,00
200		458,97	260		437,93 439,95
201		500,96	261		511,21 513,14
202		500,94	262		447,03

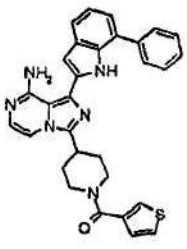
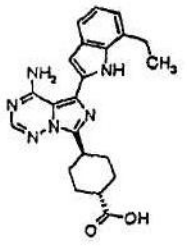
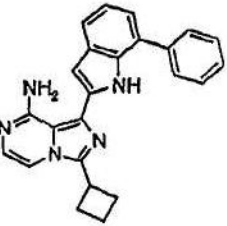

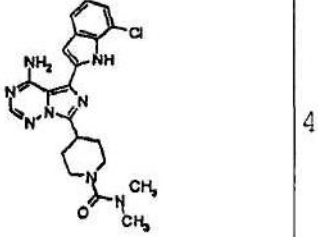
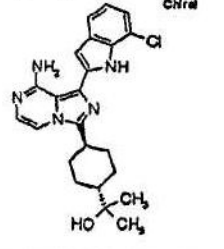
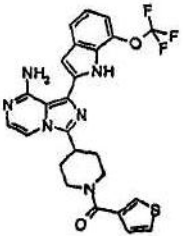
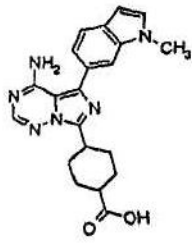
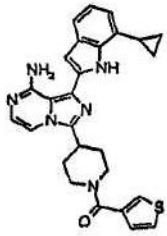
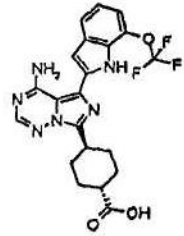
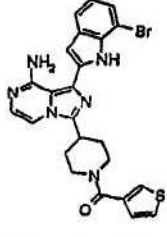
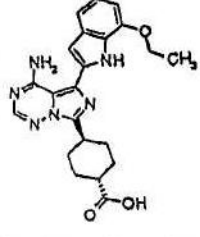
203		362,03	263		461,05
204		473,95	264		447,99
205		335,06	265		462,00
206		433,07	266		387,20
207		486,96	267		432,06
208		348,02	268		434,02 434,06

209		473, 87	269		437, 97 439, 95
210		334, 88	270		468, 95
211		457, 95	271		423, 97 425, 93
212		318, 92	272		448, 05
213	 Chiral	475, 02	273		471, 98
214	 Chiral	425, 17 427, 06	274		418, 09

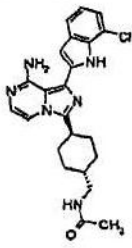
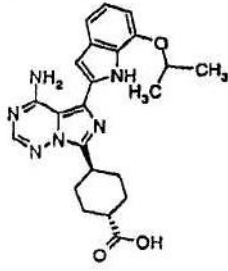
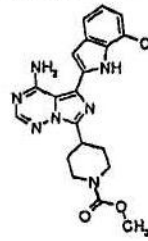
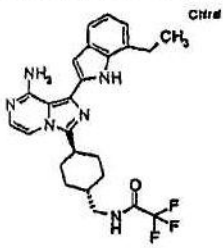
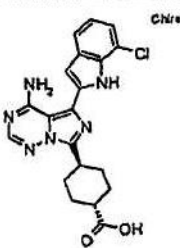
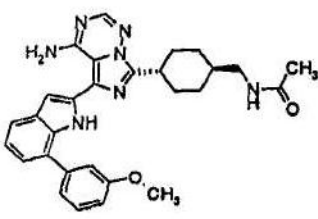
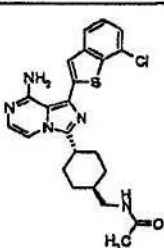
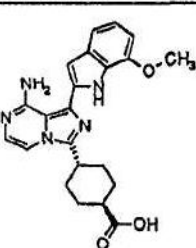
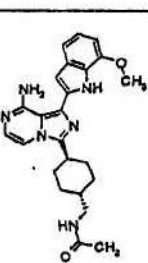
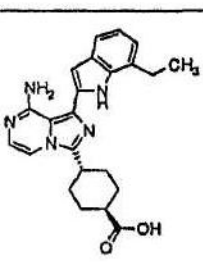
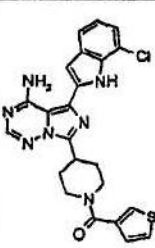

319

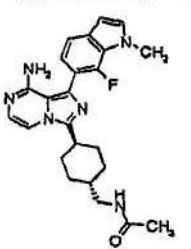
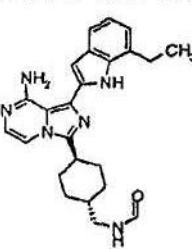
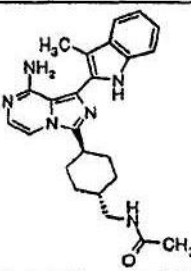
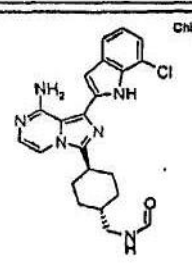
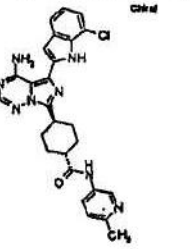
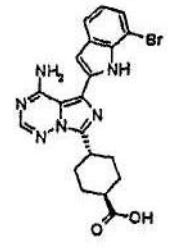
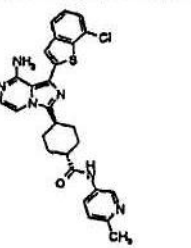
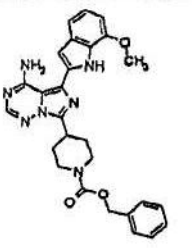
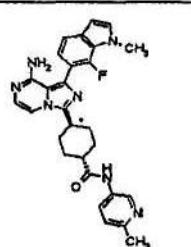
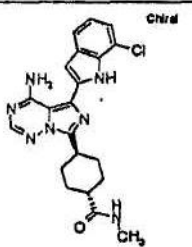
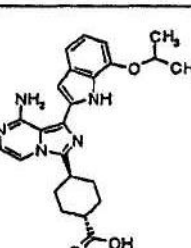
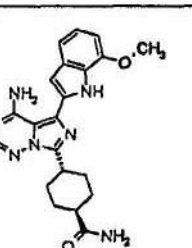
94070

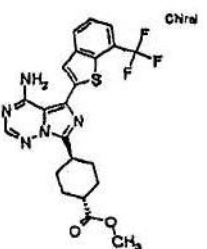
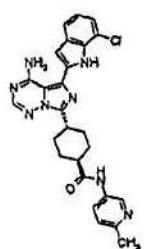
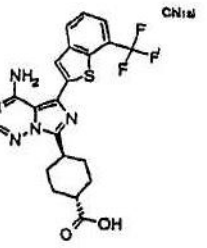
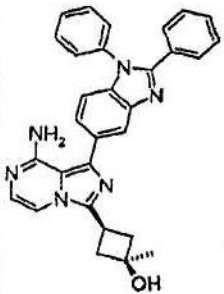
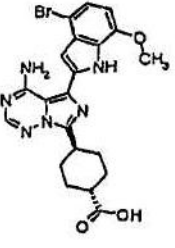
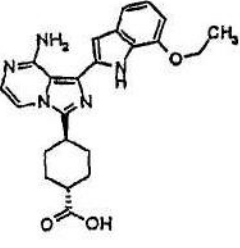
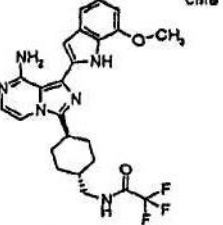
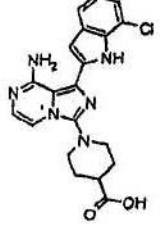
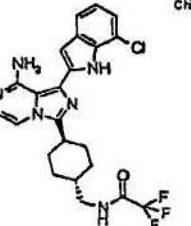
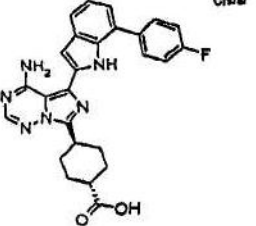
320

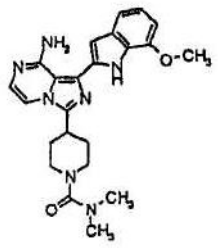
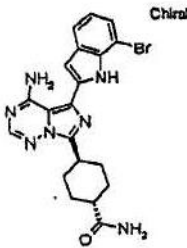
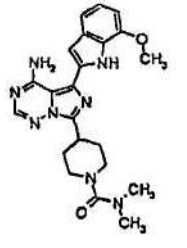
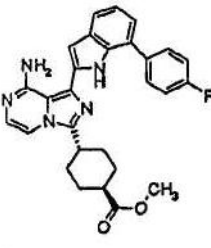
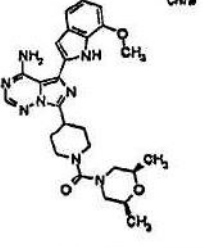
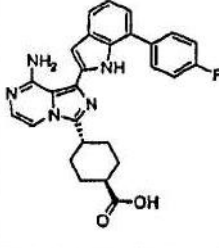
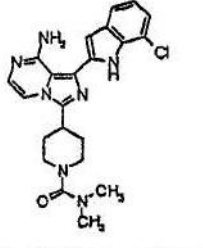
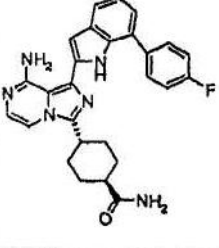
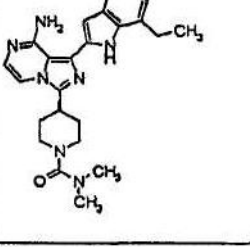
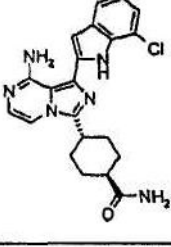
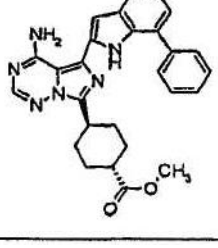
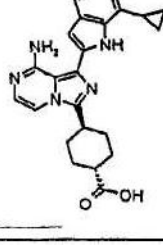
215		518,83	275		405,03
216		379,87	276		363,98
217		439,19	277		423,97 425,99
218		526,77	278		391,01
219		483,04	279		460,94
220		520,89	280		421,00

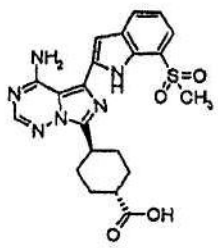
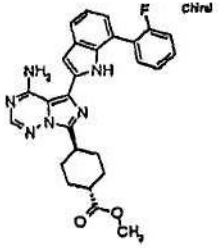
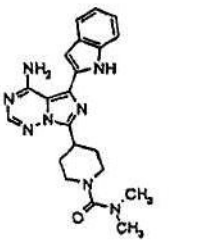
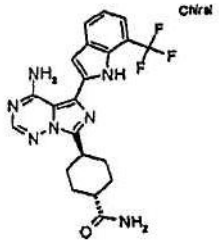
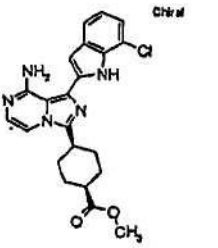
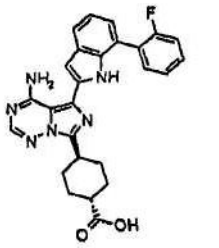
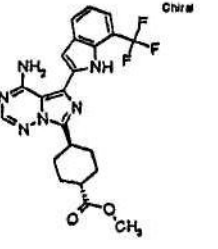
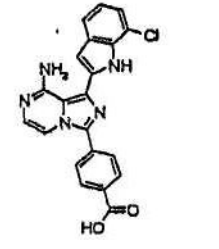
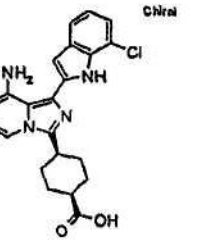
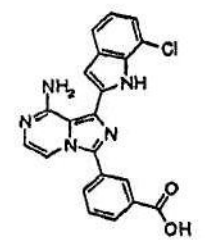
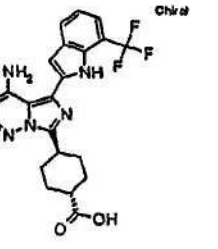
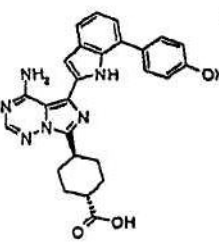


221		436,98 438,94	281		435,03
222		425,93	282		485,32
223		411,13 413,02	283		510,38
224		453,99	284		406,29
225		433,02	285		404,21
226		479,85	286		420,53

227		434, 95	287		417, 29
228		417, 21	288		423, 29
229		500, 99 502, 88	289		455, 11 457, 09
230		516, 91 518, 90	290		497, 93
231		498, 02	291		424, 04 425, 99
292		434, 08	333		406, 35 406, 42

293		475, 89	334		501, 31
294		461, 94	335		487, 44
295		485, 14 487, 10	336		420, 15 420, 18
296		491, 18	337		411, 06 413, 07
297		488, 63	338		471, 35

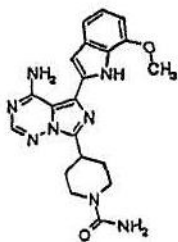
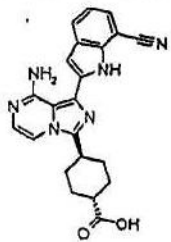
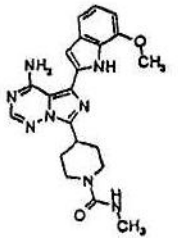
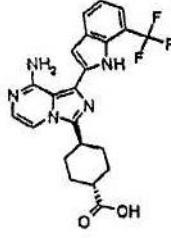
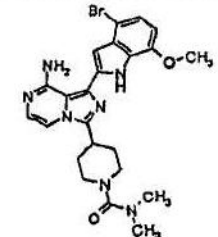
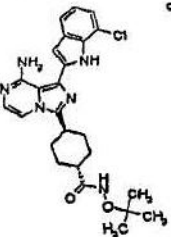
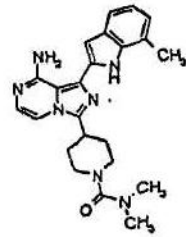
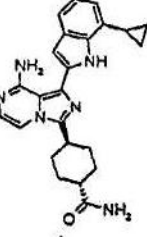
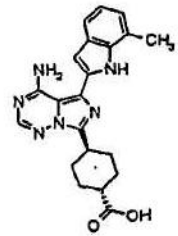
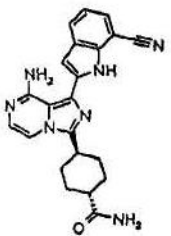
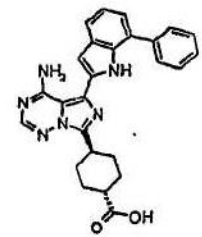
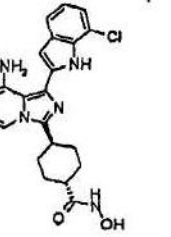
298		434,08	339		454,07 456,03
299		435,10	340		484,44
300		505,10	341		470,41
301		438,00	342		469,46
302		432,02	343		409,35
303		467,30	344		416,17

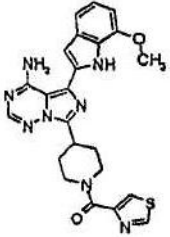
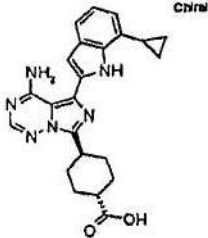
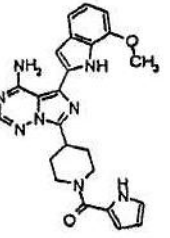
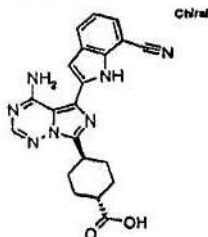
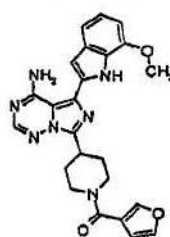
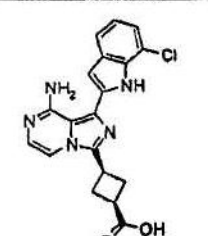
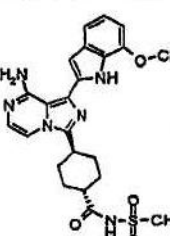

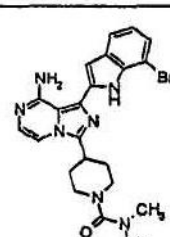
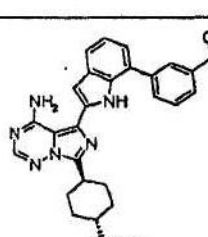
304		455, 23	345		485, 39
305		405, 09	346		444, 10
306		424, 13 426, 23	347		471, 41
307		458, 99	348		404, 04 406, 06
308		409, 97 411, 96	349		404, 27 406, 29
309		445 445, 1	350		469, 39

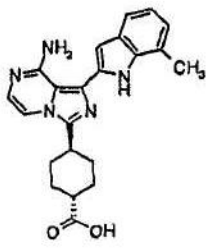
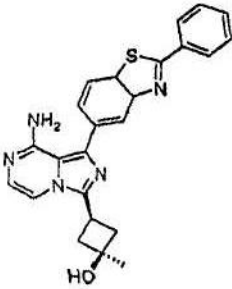
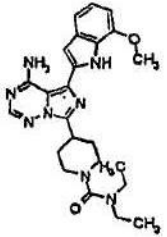
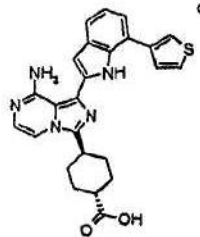
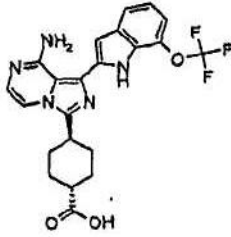
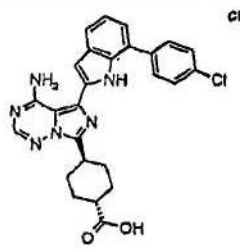
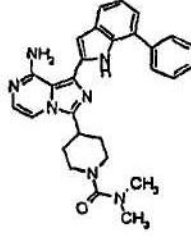
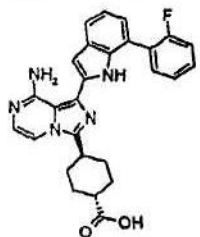
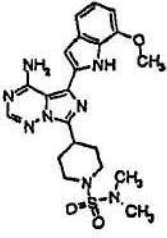
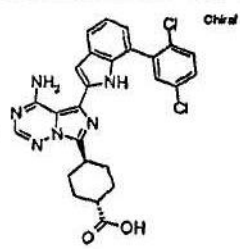
331

94070


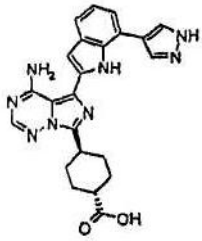
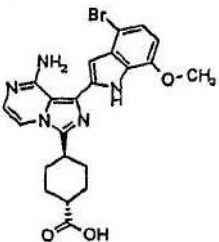
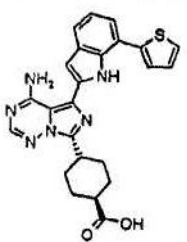
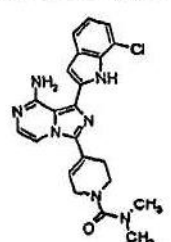
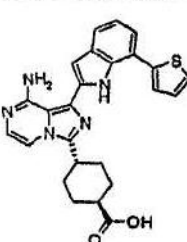
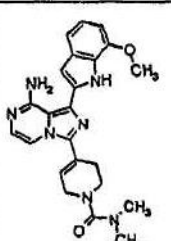
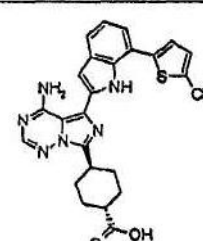
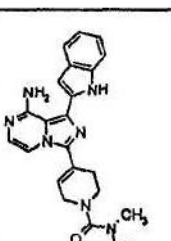
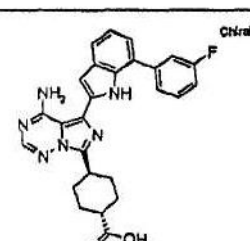
332

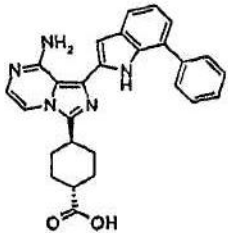
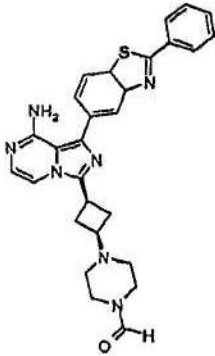
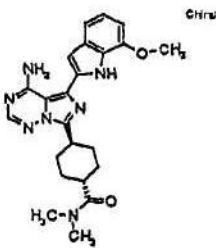
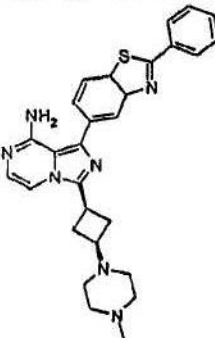
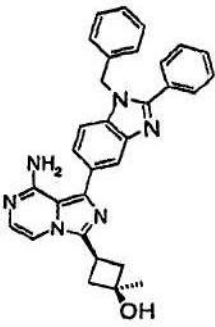
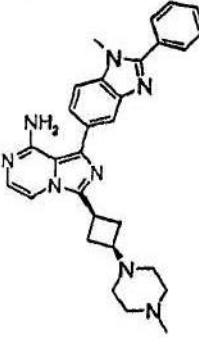
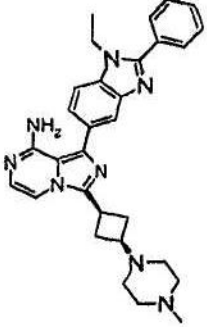
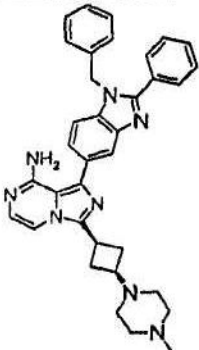
310		407,05	351		401,39
311		421,00	352		444,16
312		512,40	353		481,12 483,14
313		418,03	354		415,17
314		391,06	355		400,09
315		453,04 453,17 453,39	356		425,34 427,33

316		474,95	357		417,36
317		457,08	358		402,33
318		457,95	359		381,96 384,01
319		482,96	360		487,01 489,03
320		483,90	361		495,03

321		390,02	362		428,02
322		463,08	363		458,32
323		460,09	364		487,01 488,90
324		480,21	365		470,37
325		471,11	366		521,27 523,27



326		455, 94	367		443, 22
327		486, 20	368		459, 28
328		436, 23 438, 26	369		458, 37
329		432, 02	370		493, 22 495, 18
330		402, 06	371		471, 03

331		452, 12	372		510, 03
332		434, 25	373		496, 06
374		501, 45	375		493, 49
376		507, 46	377		569, 56

341

94070

342

378		507,46	379		521,50
380		583,53	381		425,39
382		439,42	383		555,55
384		569,55			

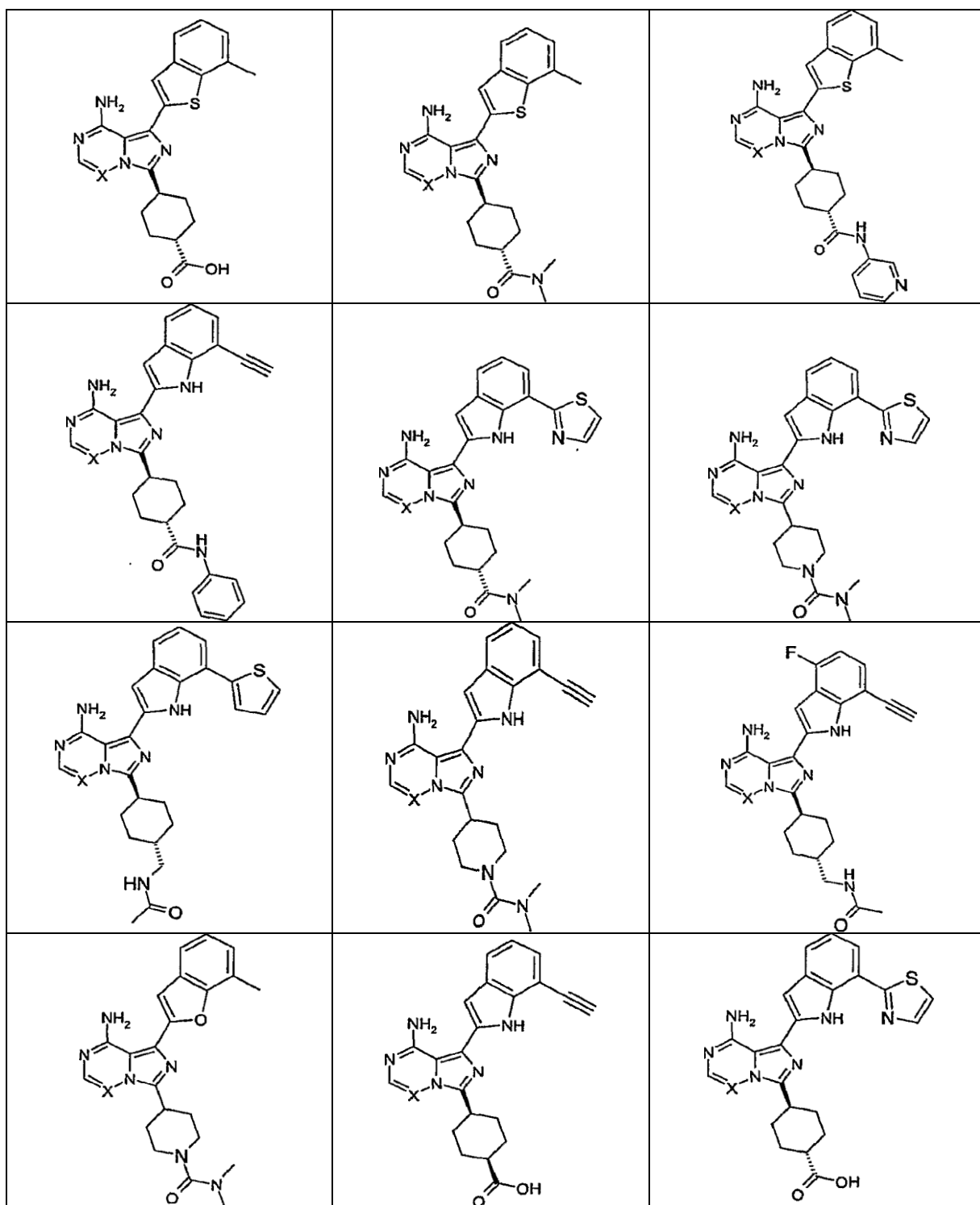
[443] Як очікується, наступні сполуки можуть проявляти активність інгібіторів mTOR. Де це за-

значено, X може бути N або CH.

343

94070

344



345

94070

346
